

Ropinirol Krka

R F

KRKA

Depottablett 4 mg

(Ljusbruna, bikonvexa, ovala tabletter (längd: ca 15,1 mm, bredd: ca 8,1 mm, tjocklek: ca, 6,0 mm))

Dopaminagonister

Aktiv substans:

Ropinirol

ATC-kod:

N04BC04

Läkemedel från KRKA omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Ropinirol Krka depottablett 2 mg, 4 mg och 8 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-08-06.

Indikationer

Behandling av Parkinsons sjukdom:

- som monoterapi i tidig fas för att senarelägga levodopa-terapi.
- i kombination med levodopa, i senare stadier av sjukdomen, när effekten av levodopa avtar eller varierar och fluktuationer i effekten förekommer ("end of dose" eller "on-off" fluktuationer).

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.
- Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) utan regelbunden hemodialys.
- Nedsatt leverfunktion

Dosering

Dosering

Vuxna

Individuell dositering av ropinirol med hänsyn till effekt och tolerans rekommenderas.

Inledande titrering

Startdosen av ropinirol depottabletter är 2 mg en gång dagligen den första veckan. Dosen ska ökas till 4 mg en gång dagligen från den andra behandlingsveckan. Behandlingssvar kan ses vid dosen 4 mg en gång dagligen.

Patienter som påbörjar behandlingen med en dos på 2 mg/dag av ropinirol depottabletter och som får biverkningar som de inte tolererar, kan må bättre av att byta till behandling med ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter och en lägre daglig dos, uppdelad på tre lika stora doser.

Underhållsdos

Patienter ska stå på lägsta dosen av ropinirol depottabletter som ger symtomatisk kontroll.

Om fullgod symtomkontroll inte uppnås, eller inte kan upprätthållas vid dosen 4 mg en gång dagligen av ropinirol depottabletter, kan den dagliga dosen ökas med 2 mg per vecka eller med längre intervall upp till dosen 8 mg en gång dagligen av ropinirol depottabletter.

Om fullgod symtomkontroll fortfarande inte uppnås, eller inte kan upprätthållas vid dosen 8 mg en gång dagligen av ropinirol depottabletter, kan den dagliga dosen ökas med 2 till 4 mg var 14:e dag eller med längre intervall. Den maximala dagliga dosen av ropinirol depottabletter är 24 mg.

Det rekommenderas att det minsta antalet ropinirol depottabletter skrivs ut till patienterna för att uppnå den önskvärda dosen, genom att använda den högsta tillgängliga styrkan på ropinirol depottabletterna.

Om behandlingen avbryts under en eller flera dagar ska det övervägas om den ska initieras på nytt genom dositering (se ovan).

När Ropinirol Krka depottabletter ges som tilläggsterapi till levodopa kan dosen av levodopa gradvis minskas till svar på kliniska symtom. I kliniska provningar minskades dosen av levodopa gradvis med ca 30 % hos patienter med Ropinirol Krka depottabletter som tilläggsterapi. Hos patienter som får ropinirol depottabletter för avancerad Parkinsons sjukdom kan dyskinesi uppträda vid kombinationsbehandling med levodopa under den initiala titreringen av ropinirol depottabletter. Kliniska studier har visat att en minskning av levodopadosen kan förbättra symtomen av dyskinesi.

Vid övergång från behandling med en annan dopaminagonist till ropinirol ska rekommendationerna beträffande utsättning, enligt innehavaren av godkännandet för försäljning, följas innan behandling med ropinirol påbörjas.

I likhet med andra dopaminagonister ska ropinirol utsättas gradvis genom att minska den dagliga dosen under en veckas tid.

Övergång från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till Ropinirol Krka depottabletter
Patienter kan övergå direkt från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till Ropinirol Krka depottabletter. Dosen av Ropinirol Krka depottabletter ska baseras på den totala dagliga dosen ropinirol

filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter som patienten tog. Tabellen nedan visar den rekommenderade dosen Ropinirol Krka depottabletter för patienter som övergår från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter.

Övergång från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till Ropinirol Krka depottabletter

Ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter Total daglig dos (mg)	Ropinirol Krka depottabletter Total daglig dos (mg)
0,75 - 2,25	2
3 - 4,5	4
6	6
7,5 - 9	8
12	12
15 - 18	16
21	20
24	24

Efter övergång till Ropinirol Krka depottabletter kan dosen justeras beroende på det terapeutiska svaret (se ovan: "*Inledande titrering*" och "*Underhållsdos*").

Äldre

Patienter 65 år eller äldre har en reducerad utsöndring av ropinirol med ungefär 15 %. Även om en dosjustering inte krävs ska ropinirol dosen titreras individuellt, under noggrann övervakning av tolerabiliteten, tills optimalt kliniskt svar har uppnåtts. Hos patienter 75 år eller äldre kan man överväga långsammare titrering vid initieringen av behandlingen.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min) har ingen förändrad utsöndring av ropinirol observerats. Någon dosjustering i denna patientgrupp är därför inte nödvändig.

En studie av användningen av ropinirol hos patienter med njursjukdom i slutstadiet (patienter som står på hemodialys) har visat att en dosjustering i den här patientgruppen krävs enligt följande: Den rekommenderade initiala dosen av ropinirol depottabletter är 2 mg en gång dagligen. Ytterligare upptrappningar ska baseras på tolerabilitet och effekt. Den rekommenderade maximala dosen av ropinirol depottabletter är 18 mg/dag hos patienter som får regelbunden hemodialys. Kompletterande doser efter hemodialys krävs inte.

Användningen av ropinirol hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mindre än 30 ml/min) som inte står på regelbunden hemodialys, har inte studerats.

Pediatrisk population

Ropinirol Krka depottabletter rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Administreringssätt

Oral användning.

Ropinirol Krka depottabletter ska tas en gång dagligen, vid samma tidpunkt varje dag. Depottabletten kan tas med eller utan mat.

Ropinirol Krka depottabletter ska sväljas hela och får inte tuggas, krossas eller delas eftersom drageringen är avsedd för att säkra långsam frisättning.

Varningar och försiktighet

Somnolens och episoder av plötsliga sömnattacker

Behandling med ropinirol har varit förenat med sömnhet och plötsliga sömnattacker, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsliga sömnattacker under dagliga aktiviteter, i vissa fall utan att man är medveten om det och utan förvarning. Patienter måste informeras om detta och rådas att iaktta försiktighet vid framförandet av fordon eller hantering av maskiner under behandling med ropinirol. Patienter som upplevt sömnhet och/eller plötsliga sömnattacker måste avstå från att framföra fordon och hantera maskiner. En minskning av dosen eller avbrytande av behandlingen bör övervägas.

Psykiska eller psykotiska störningar

Patienter med svåra psykiska eller psykotiska störningar eller med sådan sjukdomshistoria ska inte behandlas med dopaminagonister om inte de eventuella fördelarna överväger riskerna.

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom Ropinirol Krka. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Mani

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av mani. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att symtom av mani kan uppkomma tillsammans med eller utan symtom av störd impuls kontroll hos patienter som behandlas med ropinirol depottabletter. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar sådana symptom.

Malignt neuroleptikasyndrom

Symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling. Nedtrappning av behandlingen rekommenderas därför.

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (DAWS)

DAWS har rapporterats med dopaminagonister, inklusive ropinirol. När behandling av patienter med Parkinsons sjukdom avslutas ska ropinirol trappas ned. Begränsade data tyder på att patienter med impuls kontrollstörningar och de som får höga dagliga doser och/eller höga kumulativa doser av dopaminagonister kan löpa större risk att utveckla DAWS. Utsättningssymtom kan inkludera apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta och svarar inte på levodopa. Innan ropinirol trappas ned och sätts ut ska patienter informeras om potentiella utsättningssymtom. Patienterna ska följas noga under nedtrappning och utsättning. Vid svåra och/eller ihållande utsättningssymtom kan tillfällig återinsättning av ropinirol vid lägsta effektiva dos övervägas.

Hallucinationer

Hallucinationer är en känd biverkning av behandling med dopaminagonister och levodopa. Patienterna ska informeras om att hallucinationer kan förekomma.

Snabb gastrointestinal passage

Ropinirol depottabletter är designade för att frisätta läkemedel under en 24-timmarsperiod. Om snabb gastrointestinal passage förekommer är det en risk för ofullständig frisättning av läkemedel, och att läkemedelsrester går ut med avföringen.

Hypotension

På grund av risken för hypotension rekommenderas det att blodtrycket kontrolleras framförallt i början av behandlingen hos patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom (speciellt hjärtinsufficiens).

Ropinirol Krka depottabletter innehåller laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Interaktioner

Ingen farmakokinetisk interaktion har setts mellan ropinirol och levodopa eller domperidon som skulle kräva dosjustering av endera av läkemedlen.

Neuroleptika och andra centralt aktiva dopaminantagonister som sulpirid eller metoklopramid kan minska effekten av ropinirol och därför bör samtidig användning av dessa läkemedel och ropinirol undvikas.

Förhöjd plasmakoncentration av ropinirol har observerats hos patienter som behandlats med höga doser östrogen. Hos patienter som redan erhåller hormonell substitutionsterapi kan behandling med ropinirol påbörjas på vanligt sätt. När hormonell substitutionsterapi avbryts eller påbörjas under behandling med ropinirol kan det bli nödvändigt att justera doseringen av ropinirol beroende på det kliniska svaret.

Ropinirol metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450-enzymet CYP1A2. En farmakokinetisk studie (med en dos av ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter på 2 mg tre gånger dagligen) hos patienter med Parkinsons sjukdom visade att ciprofloxacin ökade C_{max} och AUC för ropinirol med 60 % respektive 84 %, med potentiell risk för biverkningar. Hos patienter som erhåller ropinirol kan dosen därför behöva justeras då andra läkemedel som hämmar CYP1A2, t ex ciprofloxacin, enoxacin eller fluvoxamin, läggs till eller seponeras.

I en farmakokinetisk interaktionsstudie med ropinirol (med en dos av ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter på 2 mg tre gånger dagligen) och teofyllin, ett substrat för CYP1A2, hos patienter med Parkinsons sjukdom, sågs ingen förändring av farmakokinetiska parametrar varken för ropinirol eller för teofyllin.

Det är känt att rökning inducerar CYP1A2 metabolism, därför kan dosen behöva justeras hos patienter som börjar eller slutar röka under behandlingen med ropinirol.

Hos patienter som fått vitamin K-antagonister och ropinirol i kombination har fall av obalanserad INR rapporterats. Ökad klinisk och biologisk övervakning (INR) är befogad.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med ropinirol saknas. Ropinirolkoncentrationerna kan öka gradvis under graviditeten.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter. Eftersom den potentiella risken för människa är okänd rekommenderas det att inte använda ropinirol under graviditet annat än då den potentiella fördelen för patienten överväger den eventuella risken för fostret.

Amning

Ropinirol och dess metaboliter har visat sig överföras till mjölken hos diande råttor. Det är okänt om ropinirol och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Ropinirol bör inte användas av ammande mödrar eftersom det kan hämma laktationen.

Fertilitet

Det finns inga data på effekterna av ropinirol på fertilitet hos människor. I fertilitetsstudier på honråttor sågs effekter vid implantation, men inga effekter sågs på hanråttor.

Trafik

Ropinirol Krka har påtagliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som behandlas med ropinirol och som drabbas av hallucinationer, sömnhet och/eller plötsliga sömnnattacker måste informeras om att avstå från att framföra fordon eller utföra andra aktiviteter där nedsatt uppmärksamhet kan försätta dem själva eller andra i risk för allvarlig skada eller livsfara (t ex vid hantering av maskiner), tills dess att sömnnattackerna och sömnheten har upphört.

Biverkningar

Biverkningar är listade nedan enligt organsystem och frekvens. Det har noterats om dessa biverkningar har rapporterats i kliniska prövningar som monoterapi eller tilläggsterapi till levodopa.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Inom varje frekvensgrupp är biverkningarna presenterade i fallande allvarlighetsgrad.

Följande biverkningar har rapporterats vid antingen studier för Parkinsons sjukdom med ropinirol depottabletter eller filmdragerade tabletter vid doser upp till 24 mg/dag eller från rapporter efter marknadsintroduktion.

	Monoterapi	Tilläggsgbehandling
Immunsystemet		
Ingen känd frekvens	Hypersensitivitetsreaktioner (inklusive urtikaria, angioödem, utslag och pruritus)	
Psykiska störningar		
Vanliga	Hallucinationer	
		Förvirring
Mindre vanliga	Psykotiska reaktioner (andra än hallucinationer) innefattande delirium, vanföreställningar, paranoia.	
Ingen känd frekvens	Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom ropinirol (se "Varningar och försiktighet").	
Ingen känd frekvens	Mani, aggression*, dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS)	
Centrala och perifera nervsystemet		

Mycket vanliga	Sömnighet		Sömnighet**
	Synkope		Dykinesi***
Vanliga	Yrsel (inklusive vertigo), plötsligt insomnande		
Mindre vanliga	Överdriven sömnighet dagtid		
Blodkärl			
Vanliga			Postural hypotension, hypotension
Mindre vanliga	Postural hypotension, hypotension		
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar			
Mindre vanliga	Hicka		
Magtarmkanalen			
Mycket vanliga	Illamående		Illamående****
Vanliga	Förstoppning, halsbränna		
	Kräkningar, buksmärta		
Lever och gallvägar			
Ingen känd frekvens	Leverpåverkan, framförallt förhöjda leverenzymvärden.		
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst			
Ingen känd frekvens	Spontan penil erektion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			
Vanliga	Perifera ödem		
	Benödem		
Ingen känd frekvens	Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta)*****.		

* Aggression har förknippats med psykotiska reaktioner så väl som impulssymtom.

** Somnolens har rapporterats mycket ofta i kliniska prövningar med den adjunktiva behandlingen med direktfrisättande tabletter och vanligen i kliniska prövningar i den adjunktiva behandlingen med depottabletter.

*** Hos patienter med avancerad Parkinsons sjukdom kan dyskinesi uppträda under den initiala titreringen av ropinirol. Kliniska studier har visat att en minskning av levodopadosen kan förbättra symtomen av dyskinesi.

**** Illamående har rapporterats som mycket vanlig i kliniska studier vid direktfrisättande tabletter som tilläggsbehandling och som vanlig i kliniska studier med depottabletter som tilläggsbehandling.

***** Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive ropinirol.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Symtomen av ropinirol överdosering är relaterade till den dopaminerga aktiviteten. Sådana symtom kan lindras genom adekvat behandling med dopaminantagonister såsom neuroleptika eller metoklopramid.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Ropinirol är en icke-ergolin D_2/D_3 dopaminagonist som stimulerar striatala dopaminreceptorer. Ropinirol lindrar dopaminbristen som karaktäriserar Parkinsons sjukdom genom att stimulera striatala dopaminreceptorer.

Ropinirol verkar på hypotalamus och hypofysen för att hämma utsöndringen av prolaktin.

Klinisk effekt

En 36-veckors, dubbelblind, crossoverstudie med tre perioder, i monoterapi, på 161 patienter med Parkinsons sjukdom i tidig fas visade att ropinirol depottablett inte var underlägsen (non-inferior) ropinirol filmdragerad (omedelbar frisättning) tablett när det gällde primär endpoint, förändring från baseline av behandlingen enligt Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motor score (en 3-punktsmarginal för icke underlägsenhet definierades på UPDRS motor score). Den justerade medelskillnaden mellan ropinirol depottablett och ropinirol filmdragerad (omedelbar frisättning) tablett vid studiens endpoint var -0,7 poäng (95 % CI: [-1,51, 0,10], $p=0,0842$).

Efter direkt byte till en liknande dos av den alternativa tablettformuleringen fanns ingen skillnad i biverkningsprofilen och färre än 3 % av patienterna krävde en dosjustering (alla dosjusteringar var ökning med en dosnivå, ingen patient krävde en dosminskning).

En 24-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie av ropinirol depottablett hos patienter med Parkinsons sjukdom som inte optimalt kontrollerades på levodopa visade en kliniskt relevant och statistiskt signifikant överlägsenhet över placebo på den primära endpointen, ändring från baseline av "off" under vaken tid (justerad genomsnittlig skillnad mellan behandlingarna -1,7 timmar (95 % CI: [-2,34, -1,09], $p<0,0001$). Detta bekräftades av sekundära effektivitetsparametrar för ändring från baseline av total vaken tid "on" (+1,7 timmar (95 % CI: [1,06, 2,33], $p<0,0001$) och total vaken tid "on" utan besvärliga dyskinesier (+1,5 timmar (95 % CI: [0,85, 2,13], $p<0,0001$). Att notera: det fanns inga tecken på en ökning från baseline i vaken tid "on" med besvärliga dyskinesier vare sig från dagboksdata eller från UPDRS-posterna.

Studie av ropinirols effekt på hjärtats repolarisering

En ingående QT-studie på friska frivilliga män och kvinnor som fick doser på 0,5; 1; 2 och 4 mg ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter en gång dagligen visade en maximal ökning av QT-intervallets duration vid 1 mg på 3,46 millisekunder (point estimate) jämfört med placebo. Den övre gränsen av det 95 %-iga ensidiga konfidensintervallet för den största medeleffekten var mindre än 7,5 millisekunder. Effekten av ropinirol vid högre doser har inte systematiskt utvärderats.

Tillgängliga kliniska data från en ingående QT-studie tyder inte på någon risk för QT-förlängning vid ropiniroidoser upp till 4 mg/dag. En risk för QT-förlängning kan inte uteslutas eftersom ingen ingående QT-studie på doser upp till 24 mg/dag har utförts.

Farmakokinetik

Absorption

Biotillgängligheten för ropinirol är cirka 50 % (36–57 %). Efter oral tillförsel av ropinirol depottabletter ökar plasmakoncentrationerna långsamt, varvid en mediantid till $C_{\max}$ mellan 6 och 10 timmar i allmänhet erhålls.

I en steady-state-studie fick 25 patienter med Parkinsons sjukdom 12 mg ropinirol depottabletter en gång dagligen. En måltid med högt fettinnehåll ökade den systemiska exponeringen för ropinirol med i genomsnitt 20 % för AUC och 44 % för $C_{\max}$. $T_{\max}$ fördröjdes med 3 timmar. Dessa förändringar har sannolikt ingen klinisk relevans (t ex ökad incidens av biverkningar).

Den systemiska exponeringen för ropinirol är jämförbar för ropinirol depottabletter och ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter baserat på samma dagliga dos.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av ropinirol är låg (10–40 %). I enlighet med dess höga lipofilitet har ropinirol en stor distributionsvolym (cirka 7 l/kg).

Metabolism

Ropinirol bryts huvudsakligen ner via CYP1A2-metabolism och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i urinen. Huvudmetaboliten är åtminstone 100 gånger mindre potent än ropinirol vad beträffar den dopaminerga aktiviteten testad i djurmodeller.

Eliminering

Ropinirol elimineras från den systemiska cirkulationen med en genomsnittlig halveringstid på omkring 6 timmar. Ökningen av systemisk exponering ($C_{\max}$ och AUC) för ropinirol är ungefär proportionell över det terapeutiska doseringsintervallet. Ingen förändring av oralt clearance för ropinirol har observerats efter enstaka och upprepad oral tillförsel. Stora interindividuella variationer i de farmakokinetiska parametrarna har observerats. Efter steady-state-tillförsel av ropinirol depottabletter var den interindividuella variabiliteten för $C_{\max}$ mellan 30 % och 55 % och för AUC mellan 40 % och 70 %.

Njurfunktionsnedsättning

Hos patienter med Parkinsons sjukdom och lätt till måttligt nedsatt njurfunktion har inga förändringar i farmakokinetiken för ropinirol observerats.

Hos patienter med njursjukdom i slutstadiet och som får regelbunden hemodialys, är oralt clearance för ropinirol reducerat med ungefär 30 %. Oralt clearance av metaboliterna SKF-104557 och SKF-89124 var också reducerat med ungefär 80 % respektive 60 %. Därför är den rekommenderade maximala dosen begränsad till 18 mg/dag hos dessa patienter med Parkinsons sjukdom.

Graviditet

Fysiologiska förändringar under graviditeten (inklusive minskad CYP1A2-aktivitet) förväntas gradvis leda till en ökad systemisk exponering av ropinirol för modern.

Prekliniska uppgifter

Reproduktiv toxicitet

I fertilitetsstudier på honråttor sågs effekter vid implantation på grund av ropinirols prolaktinsänkande effekt. Det bör noteras att prolaktin inte är nödvändig för implantation hos människa.

Administrering av ropinirol till dräktiga råttor i för modern toxiska doser resulterade i mindre fosterkroppsvikt vid 60 mg/kg/dag (genomsnittlig AUC hos råttor ungefär två gånger den högsta AUC vid

maximal rekommenderad humandos (MRHD)), ökad fosterdödlighet vid 90 mg/kg/dag (ungefär tre gånger den högsta AUC vid MRHD) och missbildade tår vid 150 mg/kg/dag (ungefär 5 gånger den högsta AUC vid MRHD). Det fanns inga teratogena effekter på råttor vid 120 mg/kg/dag (ungefär 4 gånger den högsta AUC vid MRHD) och ingen påverkan på organogenesen hos kanin när administrerad ensam vid 20 mg/kg (9,5 gånger den genomsnittliga humana $C_{\max}$ vid MRHD). Emellertid gav ropinirol vid 10 mg/kg (4,8 gånger den genomsnittliga humana $C_{\max}$ vid MRHD) administrerad till kaniner i kombination med oral L-dopa en högre förekomst och svårighetsgrad av missbildningar av fingrar än enbart L-dopa.

Toxikologi

Den toxikologiska profilen fastställs huvudsakligen av läkemedlets farmakologiska aktivitet: beteendeförändringar, hypoprolaktinemi, sänkt blodtryck och hjärtfrekvens, ptos och salivation. Endast hos albinorått iaktogs retinal degenerering i en långtidsstudie med hög dos (50 mg/kg/dag), troligen förbunden med ökad exponering för ljus.

Gentoxicitet

Gentoxicitet har inte iakttagits i den vanliga uppsättningen av *in vitro*- och *in vivo*-tester.

Karcinogenicitet

Från tvååriga studier som genomförts på mus och råttor vid doseringar på upp till 50 mg/kg/dag fanns inget belägg för någon karcinogen effekt på mus. På råttor var de enda läkemedelsrelaterade förändringarna Leydig-cellhyperplasi och testikeladenom som resulterar ur ropinirols hypoprolaktinemiska effekt. Dessa förändringar anses vara artspecifika fenomen och utgör inte någon risk med hänsyn till den kliniska användningen av ropinirol.

Säkerhetsfarmakologi

In vitro-studier har visat att ropinirol hämmar hERG-medierade strömmar. IC₅₀ är 5-faldigt högre än den förväntade maximala plasmakoncentrationen hos patienter behandlade med den högsta rekommenderade dosen (24 mg/dag).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Ropinirol Krka 2 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 2 mg ropinirol (som hydroklorid).

Ropinirol Krka 4 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 4 mg ropinirol (som hydroklorid).

Ropinirol Krka 8 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 8 mg ropinirol (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt:

Ropinirol Krka 2 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 156,48 mg laktos.

Ropinirol Krka 4 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 154,32 mg laktos.

Ropinirol Krka 8 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 149,99 mg laktos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se nedan.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Hypromellos, typ 2208

Laktosmonohydrat

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Karbomerer 4000-11000 mPa.s

Hydrerad ricinolja

Magnesiumstearat

Ropinirol Krka 2 mg depottabletter:

Filmdragering:

Hypromellos, typ 2910

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

Järnoxid, röd (E172)

Järnoxid, gul (E172)

Ropinirol Krka 4 mg och 8 mg depottabletter:

Filmdragering:

Hypromellos, typ 2910

Titandioxid (E171)

Makrogol 400

Järnoxid, röd (E172)

Järnoxid, gul (E172)

Järnoxid, svart (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Depottablett 2 mg Ljusröda, bikonvexa, ovala tabletter (längd: ca 15,1 mm, bredd: ca 8,1 mm, tjocklek: ca 6,0 mm).

84 tablett(er) blister, 371:83, F

Depottablett 4 mg Ljusbruna, bikonvexa, ovala tabletter (längd: ca 15,1 mm, bredd: ca 8,1 mm, tjocklek: ca, 6,0 mm)

84 tablett(er) blister, 522:50, F

Depottablett 8 mg Brunröda, bikonvexa, ovala tabletter (längd: ca 15,1 mm, bredd: ca 8,1 mm, tjocklek: ca 6,0 mm).

84 tablett(er) blister, 809:50, F