

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

ADARTREL 0,25 mg filmdragerade tabletter.

ADARTREL 0,5 mg filmdragerade tabletter.

ADARTREL 2 mg filmdragerade tabletter.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,25 mg ropinirol (som hydroklorid). Hjälppämne: 45,3 mg laktos (som monohydrat)

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg ropinirol (som hydroklorid). Hjälppämne: 45,0 mg laktos (som monohydrat)

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg ropinirol (som hydroklorid). Hjälppämne: 44,6 mg laktos (som monohydrat)

Hjälppämne(n) med känd effekt:

Innehåller laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

0,25 mg: Vita femkantiga tabletter med fasad kant, märkt med "SB" på ena sidan och "4890" på den andra.

0,5 mg: Gula femkantiga tabletter med fasad kant, märkt med "SB" på ena sidan och "4891" på den andra.

2 mg: Rosa femkantiga tabletter med fasad kant, märkt med "SB" på ena sidan och "4893" på den andra.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Adartrel är indicerat för symtomatisk behandling av medelsvårt till svårt idiopatiskt Restless Legs Syndrom (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Oral användning.

Vuxna

Doseringen är individuell och bör titreras med hänsyn till effekt och tolerabilitet. Ropinirol bör tas strax före sänggåendet på kvällen men kan tas upp till 3 timmar före. Ropinirol kan tas tillsammans med mat för att minska risken för gastrointestinala besvär.

Behandlingsstart (vecka 1)

Rekommenderad initial dosering är 0,25 mg en gång dagligen (administrerat enligt ovan) under 2 dagar. Om denna dos tolereras väl bör dosen ökas till 0,5 mg en gång dagligen under resten av vecka 1.

Doseringsschema (vecka 2 och framåt)

Efter behandlingsstart bör den dagliga dosen ökas tills optimalt behandlingssvar uppnås. Den genomsnittliga dosen som användes i kliniska prövningar till patienter med medelsvårt till svårt Restless Legs Syndrom var 2 mg en gång dagligen.

Efter den första behandlingsveckan kan dosen ökas till 1 mg en gång per dag under vecka 2. Därefter kan dosen ökas med 0,5 mg varje vecka under de två nästkommande veckorna, till 2 mg en gång dagligen. För vissa patienter kan dosen ökas gradvis till maximalt 4 mg dagligen för att uppnå optimal förbättring. I kliniska prövningar ökades dosen med 0,5 mg per vecka till 3 mg en gång dagligen och sedan med 1 mg upp till den maximala rekommenderade dosen på 4 mg en gång dagligen, enligt tabell 1 nedan.

Doser över 4 mg en gång dagligen har inte studerats hos patienter med Restless Legs Syndrom.

Tabell 1: Dostitrering

Vecka	2	3	4	5*	6*	7*
Dos (mg)/en gång dagligen	1	1,5	2	2,5	3	4

* För att uppnå optimal förbättring hos vissa patienter

Effekten av behandling med ropinirol har inte visats för mer än 12 veckor (se avsnitt 5.1). Patientens behandlingssvar ska utvärderas efter 12 veckors behandling och behovet av fortsatt behandling omprövas. Om behandlingen avbryts under mer än några dagar ska den återinsättas genom dostitrering enligt ovan.

Vid övergång från behandling med en annan dopaminagonist till ropinirol ska marknadsinnehavarens rekommendationer beträffande utsättning 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 (se avsnitt 4.4).

Barn och ungdomar

Användning av Adartrel till barn under 18 år rekommenderas inte, då säkerhets- och effektdata saknas.

Äldre

Utsöndringen av ropinirol är reducerad med ungefär 15 % hos patienter som är 65 år eller äldre. Även om en dosjustering inte krävs ska ropiniroidosen titreras individuellt, under noggrann övervakning av tolerabiliteten, tills optimalt kliniskt svar uppnåtts.

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30-50 ml/min).

En studie av användningen av ropinirol hos patienter med njursjukdom i slutstadiet (patienter som står på hemodialys) har visat att en dosjustering i denna patientgrupp krävs enligt följande: initial dos av Adartrel ska vara 0,25 mg en gång dagligen.

Ytterligare upptrappningar ska baseras på tolerabilitet och effekt.

Den rekommenderade maximala dosen av Adartrel är 3 mg/dag hos patienter som får regelbunden hemodialys. Kompletterande doser efter hemodialys krävs inte (se avsnitt 5.2).

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

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) utan regelbunden hemodialys.

Gravt nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Ropinirol ska inte användas för att behandla neuroleptikainducerad akatisi och tasikinesi (neuroleptikainducerat tvångsmässigt behov av att gå), eller sekundärt Restless Legs Syndrom (orsakat t.ex. av njursvikt, järnbristanemi eller graviditet).

Paradoxal försämring av symtomen vid Restless Legs Syndrom beskrivet som augmentation (antingen med symtom som uppkommer tidigare, med ökad intensitet eller med spridning av symtomen till tidigare opåverkade lemmar) eller tidig morgon-rebound (symtom som återkommer tidigt på morgonen) har observerats vid behandling med ropinirol. Om detta inträffar bör lämpligheten av ropinirolbehandlingen ses över och dosjustering eller utsättning av behandlingen övervägas (se avsnitt 4.8).

Vid Parkinsons sjukdom har behandling med ropinirol i mindre vanliga fall varit förenad med somnolens och plötsliga

sömnattacker (se avsnitt 4.8), vid Restless Legs Syndrom är sistnämnda fenomen emellertid mycket sällsynt. Patienter måste informeras om detta fenomen och rådas att iaktta försiktighet vid framförandet av fordon eller hantering av maskiner under behandling med ropinirol. Patienter som upplevt sömnighet och/eller plötsliga sömnattacker måste avstå från att framföra fordon och hantera maskiner. Dosminskning eller avbrytande av behandlingen bör övervägas.

Patienter med allvarliga psykotiska störningar bör inte behandlas med dopaminagonister såvida 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 Adartrel. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Malignt neuroleptikasyndrom

Symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling. Nedtrappning av behandlingen rekommenderas därför (se avsnitt 4.2).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist

Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive ropinirol. Symtom omfattar apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta som kan vara svår. Patienter ska informeras om detta innan behandling med en dopaminagonist trappas ner, och därefter följas noga. Vid ihållande symtom kan det vara nödvändigt att tillfälligt höja ropiniroidosen (se avsnitt 4.8).

Hallucinationer

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

Ropinirol bör ges med försiktighet till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion. Biverkningar bör följas noggrant.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda ropinirol: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption

På grund av risken för hypotension bör försiktighet iakttas vid behandling av patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom (speciellt koronarinsufficiens).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ropinirol metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450-isoenzymet CYP 1A2. En farmakokinetisk studie (med ropinirol 2 mg tre gånger dagligen) visade att ciprofloxacin ökade C_{max} och AUC för ropinirol med 60% respektive 84%, med potentiell risk för biverkningar. Hos patienter som behandlas med ropinirol

kan dosen därför behöva justeras då läkemedel som hämmar CYP 1A2, t ex ciprofloxacin, enoxacin eller fluvoxamin, läggs till eller avslutas.

I en farmakokinetisk interaktionsstudie med ropinirol (dosering 2 mg tre gånger dagligen) och teofyllin, ett substrat för CYP 1A2, sågs ingen förändring av farmakokinetiska parametrar för ropinirol eller för teofyllin. Därför förväntas ropinirol inte konkurrera med metabolisering av andra läkemedel vars metabolism sker via enzymet CYP 1A2.

Baserad på *in-vitro* data har ropinirol liten potential för hämning av cytokrom P450 vid terapeutiska doser. Det är därför osannolikt att ropinirol påverkar farmakokinetiken hos andra läkemedel via cytokrom P450 mekanism.

Rökning kan inducera metabolism som sker via CYP 1A2, varför dosen kan behöva justeras hos patienter som slutar eller börjar röka under behandling med ropinirol.

Förhöjda plasmakoncentrationer av ropinirol har observerats hos patienter som behandlats med hormonell substitution. Hos patienter med pågående hormonell substitutionsterapi kan behandling med ropinirol påbörjas på vanligt sätt. När hormonell substitutionsterapi avbryts eller påbörjas under pågående behandling med ropinirol kan det dock bli nödvändigt att justera doseringen av ropinirol, beroende på det kliniska svaret.

Ingen farmakokinetisk interaktion har observerats mellan ropinirol och domperidon (ett läkemedel för behandling av illamående och kräkningar), varför någon dosjustering inte behöver göras för något

av dessa läkemedel. Domperidon motverkar ropinirols dopaminerga verkan perifert, passerar inte över blod-hjärnbarriären och kan därför ha ett värde som antiemetikum till patienter som behandlas med centralt verkande dopaminagonister.

Neuroleptika och andra centralt aktiva dopaminantagonister såsom sulpirid eller metoklopramid kan reducera effekten av ropinirol, varför samtidig användning av dessa läkemedel med ropinirol bör undvikas.

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.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data avseende användning av ropinirol hos gravida kvinnor. Ropinirolhalterna kan öka gradvis under graviditeten (se avsnitt 5.2).

Djurförsök har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Då den potentiella risken för människa är okänd rekommenderas att ropinirol inte används under graviditet såvida inte den potentiella nyttan 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 vid amning eftersom det kan hämma laktation.

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 (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som behandlas med ropinirol och som drabbas av hallucinationer, sömnhet och/eller plötsliga sömnattacker 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 sömnattackerna och sömnheten har upphört (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Biverkningarna är listade nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvenserna från kliniska prövningar anges som incidens överstigande placebo och är klassade som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar anges inom varje frekvensområde efter avtagande allvarlighetsgrad.

Användning av ropinirol vid Restless Legs Syndrom

I kliniska studier vid Restless Legs Syndrom var den vanligaste biverkan illamående, som rapporterades hos ca 30 % av patienterna. Biverkningarna var vanligtvis lätta till måttliga och upplevdes vid behandlingsstart eller vid dosökning. Ett fåtal patienter fick avbryta behandling i de kliniska studierna på grund av biverkningar.

Tabell 2 upptar biverkningar som rapporterades med ropinirol i 12-veckors kliniska studier och vars frekvens var minst 1% högre än hos de som erhöll placebo, samt biverkningar som rapporterades som mindre vanliga men som har känd association till ropinirol.

Tabell 2: Biverkningar rapporterade i 12-veckors kliniska prövningar vid Restless Legs Syndrom (ropinirol n=309, placebo n=307)

<i>Psykiska störningar</i>	
Vanliga:	nervositet
Mindre vanliga:	konfusion
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga:	synkope, somnolens, yrsel (inklusive vertigo)
<i>Blodkärl</i>	
Mindre vanliga:	postural hypotension, hypotension
<i>Mag-tarmkanalen</i>	
Mycket vanliga:	kräkningar, illamående
Vanliga:	buksmärta
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	

Vanliga:	trötthet
----------	----------

Tabell 3: Biverkningar rapporterade i andra kliniska prövningar vid Restless Legs Syndrom

<i>Psykiska störningar</i>	
Mindre vanliga:	hallucinationer
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga:	augmentation, tidig morgon-rebound

Handläggning vid biverkningar:

Dossänkning ska övervägas om patienten upplever signifikanta biverkningar. Om biverkningarna avtar kan gradvis upptitrering åter ske. Antiemetika som inte är centralverkande dopaminantagonister, såsom domperidon, kan användas vid behov.

Övriga erfarenheter av ropinirol:

Ropinirol är också indicerat vid behandling av Parkinsons sjukdom. Biverkningar som rapporterats vid monoterapi och tilläggsbehandling med ropinirol vid Parkinsons sjukdom, i doser upp till 24 mg/dag och med incidens överstigande placebo beskrivs i nedanstående tabell.

Tabell 4: Biverkningar rapporterade från kliniska prövningar vid Parkinsons sjukdom, med doser upp till 24 mg/dag.

<i>Psykiska störningar</i>	
Vanliga:	hallucinationer, konfusion

Mindre vanliga:	ökad libido
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Mycket vanliga:	synkope, dyskinesi, somnolens
<i>Mag-tarmkanalen</i>	
Mycket vanliga:	illamående
Vanliga:	kräkningar, buksmärta, halsbränna
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Vanliga:	perifert ödem (inklusive ödem i benen)

Rapporter efter marknadsgodkännande

Hypersensitivitetsreaktioner (inklusive urtikaria, angioödem, utslag och pruritus).

Psykotiska reaktioner (andra än hallucinationer) innefattande delirium, vanföreställning och paranoia har rapporterats.

Aggression* (ingen känd frekvens).

*Aggression har förknippats med psykotiska reaktioner såväl som tvångssymtom.

Psykiska störningar: Dopamin dysreglering syndrom (ingen känd frekvens).

Störd impuls kontroll (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 Adartrel. (Se avsnitt 4.4 "varningar och försiktighet").

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (ingen känd frekvens)

Omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta. Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive ropinirol (se avsnitt 4.4).

Vid Parkinsons sjukdom är användning av ropinirol associerad med somnolens och har i mindre vanliga fall ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) associerats med uttalad somnolens dagtid och plötsliga sömnattacker, detta fenomen är emellertid mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) vid Restless Legs Syndrom.

Under behandling med ropinirol har postural hypotension eller hypotension rapporterats som en mindre vanlig biverkan ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) som i sällsynta fall varit allvarlig.

Mycket sällsynta fall ($< 1/10\ 000$) av leverpåverkan, framförallt i form av förhöjda leverenzymvärden har rapporterats.

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Symtomen vid överdos av ropinirol är relaterade till dess dopaminerga aktivitet. Sådana symtom kan lindras genom adekvat behandling med dopaminantagonister såsom neuroleptika eller metoklopramid.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Dopaminagonister, ATC-kod: N04BC04.

Verkningsmekanism

Ropinirol är en icke-ergolin D2/D3-dopaminagonist som stimulerar dopaminreceptorer i striatum.

Klinisk effekt

Adartrel ska endast förskrivas till patienter med medelsvårt till svårt idiopatiskt Restless Legs Syndrom. Medelsvårt till svårt idiopatiskt Restless Legs Syndrom kännetecknas i typiska fall av att patienten lider av sömnlöshet eller svåra besvär i extremiteterna.

I fyra 12-veckors effektstudier randomiserades patienter med Restless Legs Syndrom till ropinirol eller placebo och effekterna på IRLS-skalan vid vecka 12 jämfördes med baslinjevärdet. Medeldosen av ropinirol för patienter med medelsvåra till svåra besvär var 2,0 mg/dygn. I en kombinerad analys av data från patienter med medelsvårt till svårt Restless Legs Syndrom i de fyra

12-veckorsstudierna var den justerade skillnaden i totalpoäng på IRLS-skalan från baslinjen till vecka 12 (last observation carried forward, LOCF, intention to treat population) -4,0 poäng (95 % CI -5,6, -2,4, $p < 0,0001$). IRLS medelpoäng vid baslinjen respektive vid vecka 12 (LOCF) var 28,4 respektive 13,5 för ropinirol och 28,2 respektive 17,4 för placebo.

I en 12-veckors placebokontrollerad polysomnografistudie på patienter med Restless Legs Syndrom undersöktes effekten av behandling med ropinirol på periodiska benrörelser under sömn. En statistiskt signifikant skillnad beträffande periodiska benrörelser under sömn sågs mellan ropinirol och placebo från baslinjen till vecka 12.

En kombinerad analys av data från patienter med medelsvårt till svårt Restless Legs Syndrom i de fyra 12-veckors placebokontrollerade studierna visade att patienter som behandlades med ropinirol rapporterade signifikanta förbättringar jämfört med placebo i parametrar som ingår i Medical Outcome Study Sleep Scale (där alla domäner utom sömnkvantitet graderas 0-100 poäng). De justerade skillnaderna mellan behandling med ropinirol och placebo var följande: sömnstörning (-15,2 %, 95 % CI -19,37, -10,94; $p < 0,0001$), sömnkvantitet (0,7 timmar, 95 % CI 0,49, 0,94; $p < 0,0001$), uppfyllt sömnbehov (18,6, 95 % CI 13,77, 23,45; $p < 0,0001$) och somnolens under dagtid (-7,45, 95 % CI -10,86, -4,23; $p < 0,0001$).

Långtidseffekten har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie på 26 veckor. De övergripande

resultaten var svårtolkade på grund av behandlingsinteraktioner på studiecentrena och en stor andel saknade uppgifter. Ingen kvarvarande effekt kunde visas vid 26 veckor jämfört med placebo.

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 ropinirol-doser upp till 4 mg/dag.

De flesta som deltog i kliniska studier var av kaukasiskt ursprung.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten för ropinirol är cirka 50 % (36-57 %) och maximal plasmakoncentration (C_{max}) uppnås i genomsnitt 1,5 timmar efter administrering. En måltid med högt fettinnehåll minskar absorptionsgraden av ropinirol vilket visats genom en fördröjning av median T_{max} med 2,6 timmar och en medelminskning av C_{max} med 25 %.

Distribution

Plasmaproteinbindningen av ropinirol är låg (10 – 40 %). Ropinirol har en hög lipofilitet och därför en stor distributionsvolym (ca 7 liter/kg).

Metabolism

Ropinirol bryts huvudsakligen ner av cytokrom P-450 enzymet CYP1A2 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. Ingen förändring av oralt clearance för ropinirol har observerats efter enstaka och upprepad oral tillförsel. Stora interindividuella variationer i de farmakokinetiska parametrarna har observerats.

Linjäritet/icke-linjäritet

Farmakokinetiken (C_{\max} och AUC) är linjär för ropinirol över hela det terapeutiska dosintervallet mellan 0,25 mg och 4 mg, efter en engångsdos och efter upprepade doser.

Särskilda patientgrupper

Oralt clearance av ropinirol är reducerat med ungefär 15 % hos äldre patienter (65 år eller äldre) jämfört med yngre patienter. Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter.

Njurfunktionsnedsättning

Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mellan 30 och 50 ml/min) har inga förändringar i farmakokinetiken observerats.

Hos patienter med njursjukdom i slutstadiet som får regelbunden hemodialys, är oralt clearance av 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 3 mg/dag hos dessa patienter med RLS (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Begränsade farmakokinetiska data som erhållits hos ungdomar (12-17 år, n = 9) visade att den systemiska exponeringen efter engångsdoser på 0,125 mg och 0,25 mg liknade den som observerats hos vuxna (se även avsnitt 4.2, stycket "Barn och ungdomar").

Graviditet

Fysiologiska förändringar under graviditeten (inklusive minskad CYP1A2-aktivitet) förväntas gradvis leda till en ökad systemisk exponering av ropinirol för modern (se även avsnitt 4.6).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Allmän toxicitet

Toxicitetsprofilen bestäms i princip av ropinirols farmakologiska effekt: beteendeförändringar, hypoprolaktinemi, sänkt blodtryck och hjärtfrekvens, ptos och salivation. Hos endast albinoråtta har

näthinne-degeneration observerats i en långtidsstudie med den högsta dosen (50 mg/kg). Näthinne-degenerationen kan troligen vara relaterad till ökad ljusexponering.

Genotoxicitet

Genotoxicitet har inte observerats i den sedvanliga uppsättningen av *in vitro*- och *in vivo*-tester.

Karcinogenicitet

Två-årsstudier har utförts på mus och råttor vid doser upp till 50 mg/kg/dag. I studien på mus visade ropinirol ingen karcinogen effekt. De enda ropinirolrelaterade skadorna på råttor var Leydig-cellhyperplasi och testikeladenom orsakade av ropinirols prolaktinhämmande effekt. Dessa skador är att betrakta som artspecifika fenomen och utgör ingen risk vid klinisk användning på människa.

Reproduktionstoxicitet

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 doser som var toxiska för modern resulterade i reducerad fostervikt vid 60 mg/kg/dag (genomsnittlig AUC hos råttor ca 15 gånger den högsta AUC vid maximal rekommenderad humandosis (MRHD)), ökad fosterdödlighet vid 90 mg/kg/dag (ca 25 gånger den högsta AUC vid MRHD) och missbildningar av fingrar vid 150 mg/kg/dag (ca 40 gånger den högsta AUC vid MRHD). Inga teratogena effekter sågs hos råttor vid 120 mg/kg/dag (ca 30 gånger den högsta AUC vid MRHD) och inga indikationer på påverkan av organogenesen hos

kanin när administrerad ensam vid 20 mg/kg (60 gånger den genomsnittliga humana C_{\max} vid MRHD). Emellertid gav ropinirol vid 10 mg/kg (30 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.

Biverkningsfarmakologi

In vitro-studier har visat att ropinirol hämmar hERG-medierade strömmar. IC_{50} är minst 30-faldigt högre än den förväntade maximala plasmakoncentrationen hos patienter behandlade med den högsta rekommenderade dosen (4 mg/dag), se avsnitt 5.1.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Magnesiumstearat.

Filmdragering:

Hypromellos
Makrogol 400

0,25 mg:

Titandioxid (E171)
Polysorbat 80 (E433)

0,5 mg:

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Indigokarminaluminiumlack (E132)

2 mg:

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen.

För förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVdC-aluminium/papper barnskyddande blister.

0,25 mg: Förpackningar med 2 eller 12 tabletter.

0,5 mg: Förpackningar med 28 eller 84 tabletter.

2 mg: Förpackningar med 28 eller 84 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB

Box 516

169 29 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,25 mg: 21478

0,5 mg: 21479

2 mg: 21481

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet: 2006-05-05

Förnyat godkännande: 2009-06-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-03-15