

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rolpryna SR 2 mg, 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Rolpryna SR 4 mg, 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Rolpryna SR 8 mg, 8 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

*Rolpryna SR 2 mg:*

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 2 mg ropinirooli (vesinikkloriidina).

*Rolpryna SR 4 mg:*

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 4 mg ropinirooli (vesinikkloriidina).

*Rolpryna SR 8 mg:*

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 8 mg ropinirooli (vesinikkloriidina).

INN. *Ropinirolum*

Teadaolevat toimeainet omav abiaine:

*Rolpryna SR 2 mg:*

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 156,48 mg laktoosi.

*Rolpryna SR 4 mg:*

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 154,32 mg laktoosi.

*Rolpryna SR 8 mg:*

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 149,99 mg laktoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

*2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:* Roosad, kaksikkumerad, ovaalsed tabletid (pikkus ligikaudu 15,1 mm, laius ligikaudu 8,1 mm, paksus ligikaudu 6,0 mm).

*4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:* Helepruunikad, kaksikkumerad, ovaalsed tabletid (pikkus ligikaudu 15,1 mm, laius ligikaudu 8,1 mm, paksus ligikaudu 6,0 mm).

*8 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid:* Pruunikaspunased, kaksikkumerad, ovaalsed tabletid (pikkus ligikaudu 15,1 mm, laius ligikaudu 8,1 mm, paksus ligikaudu 6,0 mm).

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Parkinsoni tõve ravi:

- esmane monoterapia, et edasi lükata levodopa kasutuselevõtmist,

- kombinatsioonis levodopaga, kui levodopaga kujuneb toimeleõputaju või toime ei ole ühtlane ning raviefekti kõikumiste („toime lõpu“ või „on-off“ fluktuatsioonide) vähendamiseks.

## 4.2 Annustamine ja manustamisviis

### Annustamine

#### Täiskasvanud

Soovitav on ravimi annuse individuaalne kohandamine parima raviefekti ja taluvuse saavutamiseks.

#### *Esialgne annuse tiitrimine*

Ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide algannus on 2 mg üks kord ööpäevas esimese nädala jooksul; seda annust suurendatakse 4 mg-ni üks kord ööpäevas alates teisest ravinädalast. Ravivastust võib täheldada ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide kasutamisel annuses 4 mg üks kord ööpäevas.

Patsiendid, kes alustavad ravi ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidega annuses 2 mg ööpäevas ning kellel tekivad talumatud kõrvaltoimed, võivad kasu saada üleminekust ravile ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavate tablettidega väiksemas ööpäevases annuses, mis jagatakse kolmeks võrdseks annuseks.

#### *Raviskeem*

Ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette tuleb kasutada väikseimas annuses, mis tagab piisava kontrolli haiguse sümptomite üle.

Kui piisavat kontrolli haiguse sümptomite üle ei saavutata või see ei ole püsiv ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide kasutamisel annuses 4 mg üks kord ööpäevas, võib ööpäevast annust suurendada 2 mg kaupa 1-nädalaste või pikemate intervallide järel kuni ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide annuseni 8 mg üks kord ööpäevas.

Kui piisavat kontrolli haiguse sümptomite üle siiski ei saavutata või see ei ole püsiv ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide kasutamisel annuses 8 mg üks kord ööpäevas, võib ööpäevast annust suurendada 2...4 mg kaupa 2-nädalaste või pikemate intervallide järel. Ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide maksimaalne ööpäevane annus on 24 mg.

Soovitav on patsiendile määrata minimaalne arv ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette, mis on vajalikud ettenähtud annuse saavutamiseks, kasutades ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide suurimaid saadaolevaid tugevusi.

Kui ravi katkestatakse üheks või enamaks päevaks, tuleb kaaluda ravi taasalustamist annuse tiitrimisega (vt eespool).

Kui Rolpryna SR toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette manustatakse täiendava ravina lisaks levodopale, võib olla võimalik kliinilisest ravivastusest sõltuvalt levodopa annust järk-järgult vähendada. Kliinilistes uuringutes vähendati levodopa annust järk-järgult ligikaudu 30% võrra patsientidel, kes said samaaegselt Rolpryna SR toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette. Kaugelearenenud Parkinsoni tõvega patsientidel, kes kasutavad ropinirooli prolongeeritult vabastavaid tablette kombinatsioonis levodopaga, võivad tekkida ropinirooli prolongeeritult vabastavate tablettide esialgse annuse tiitrimise ajal düskineesiad. Kliinilistes uuringutes on leitud, et levodopa annuse vähendamine võib düskineesia tekkeohtu vähendada (vt lõik 4.8).

Mõne teise dopamiini agonisti asendamisel ropinirooliga tuleb teise ravimi kasutamine lõpetada vastavalt selle ravimi omaduste kokkuvõttele enne ropinirooli manustamise alustamist.

Sarnaselt teiste dopamiini agonistidega tuleb ka ropinirooliga ravi lõpetamisel vähendada ravimi ööpäevast annust järk-järgult ühe nädala jooksul (vt lõik 4.4).

*Ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavate tablettide asendamine Rolpryna SR toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidega*

Ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavad tabletid võib üleöö vahetada Rolpryna SR toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide vastu. Rolpryna SR toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide annus peab baseeruma ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavate tablettide ööpäevasel koguannusel, mida patsient seni kasutas. Alljärgnevas tabelis on toodud Rolpryna SR toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide soovitatav annus patsientidele, kes tuuakse üle ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavatelt tablettidelt:

*Ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavate tablettide asendamine Rolpryna SR toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettidega*

Ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavad tabletid Ööpäevane koguannus (mg)	Rolpryna SR toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid Ööpäevane koguannus (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

Pärast üleminekut Rolpryna SR toimeainet prolongeeritult vabastavatele tablettidele võib annust kohandada vastavalt ravivastusele (vt lõigud „Esialgne annuse tiitrimine” ja „Raviskeem” eespool).

#### Eakad

65-aastastel või vanematel patsientidel on ropinirooli kliirens ligikaudu 15% võrra aeglustunud. Kuigi annuse kohandamine ei ole vajalik, tuleb optimaalse ravivastuse saavutamiseks ropinirooli annust individuaalselt tiitrida koos taluvuse hoolika jälgimisega. 75-aastastel ja vanematel patsientidel võib kaaluda annuse aeglasemat tiitrimist ravi alustamisel.

#### Neerukahjustus

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens 30...50 ml/min) ei ole täheldatud ropinirooli kliirensi muutusi, mis näitab, et nendel patsientidel ei ole vaja ravimi annust kohandada.

Uuringu põhjal, mis käsitles ropinirooli kasutamist lõpp-staadiumis neeruhaigusega patsientidele (hemodialüüsiga patsientidel), leiti, et ropinirooli annust peaks kohaldatama järgmiselt:

Soovitatav algannus on 2 mg ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastav tablett üks kord ööpäevas. Järgnev annuse suurendamine peaks toimuma vastavalt taluvusele ja efektiivsusele. Soovitatav maksimaalne annus on 18 mg ööpäevas patsientidele, kellele tehakse regulaarselt hemodialüüsi. Täiendav annustamine pärast hemodialüüsi ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Ropinirooli kasutamist ilma regulaarse hemodialüüsiravita raske neerukahjustusega (kreatiini kliirens alla 30 ml/min) patsientidel ei ole uuritud.

#### *Lapsed*

Rolpryna SR toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse andmete puudumise tõttu.

#### Manustamisviis

Suukaudne.

Rolpryna SR toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette manustatakse üks kord ööpäevas ligikaudu samal kellaajal. Toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette võib võtta koos toiduga või ilma (vt lõik 5.2).

Rolpryna SR toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid tuleb alla neelata tervelt, neid ei tohi närida, purustada ega poolitada, sest tableti kate tagab toimeaine pikemaajalise vabanemise.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens <30 ml/min) ilma regulaarse hemodialüüsita.
- Maksakahjustus.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ropinirooli on seostatud somnolentsuse ja ootamatu uinumise episoodide tekkimisega, eriti Parkinsoni tõvega patsientidel. Teatatud on äkilistest uinumiseepisoodidest päevaste toimingute ajal, mõnedel juhtudel eneseteadmata või ilma eelnevate hoiatavate nähtudeta (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb sellest võimalusest teavitada ning hoiatada, et nad oleksid ravi ajal ropinirooliga ettevaatlikud autojuhtimisel või masinatega töötamisel. Patsiendid, kellel on tekkinud somnolentsus ja/või ootamatu uinumise episood, peavad hoiduma autojuhtimisest või masinate käsitlemisest. Võib kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Psühhiaatriliste või psühhootiliste häiretega või nende häirete anamneesiga patsiente tohib dopamiini agonistidega ravida ainult juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimalikud riskid.

#### *Impulsi kontrolli häired*

Patsiente tuleb regulaarselt jälgida impulsi kontrolli häire kujunemise suhtes. Patsiendid ja nende hooldajad peavad olema teadlikud, et dopamiini agonistidega, sh Rolpryna SR`ga ravitud patsientidel võivad esineda impulsi kontrolli häirete käitumuslikud sümptomid, sealhulgas patoloogiline hasartmängurlus, libiido suurenemine, hüperseksuaalsus, kompulsiiivne rahakulutamine või ostlemine, õgimishood ja kompulsiiivne söömine. Selliste sümptomite tekkimisel tuleb kaaluda annuse vähendamist/järk-järgulise vähendamisega ravi lõpetamist.

#### *Maliigne neuroleptiline sündroom*

Dopaminergilise ravi järsul katkestamisel on teatatud maliigsele neuroleptilisele sündroomile viitavatest sümptomitest. Seepärast on soovitatav ravi järk-järguline lõpetamine (vt lõik 4.2).

#### *Dopamiini agonisti ärajätusündroom*

Dopamiini agonistidega, sh ropinirooliga on teatatud dopamiini agonisti ärajätusündroomist (vt lõik 4.8). Ravi lõpetamiseks Parkinsoni tõvega patsientidel tuleb ropinirooli annust järk-järgult vähendada (vt lõik 4.2). Piiratud andmed näitavad, et impulsi kontrolli häiretega patsientidel ja nendel, kes saavad dopamiini agonistide suuri ööpäevaseid annuseid ja/või suuri kumulatiivseid annuseid, võib suurema tõenäosusega tekkida dopamiini agonisti ärajätusündroom. Ärajätusümptomite hulka võivad kuuluda apaatia, ärevus, depressioon, väsimus, higistamine ja valu, mida levodopa ei leevenda. Enne ropinirooli annuse järk-järgulist vähendamist ja ravi lõpetamist tuleb patsiente teavitada ärajätusündroomiga kaasnevatest võimalikest sümptomitest. Patsiente tuleb annuse järk-järgulise vähendamise ja ravi lõpetamise ajal hoolikalt jälgida. Raskete ja/või püsivate ärajätusümptomite olemasolul võib kaaluda ropinirooli ajutist uuesti manustamist väikseima efektiivse annusena.

#### *Hallutsinatsioonid*

Hallutsinatsioonid on dopamiini agonistide ja levodopa teadaolev kõrvaltoime. Patsiente tuleb teavitada hallutsinatsioonide tekkevõimalusest.

Ropinirooli toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid on valmistatud toimeainet vabastama 24 tunni jooksul. Kui patsiendil on kiire soolemootorika, võib sellega kaasuda ravimi ebaadekvaatne vabanemine ja ravimi jäägid erituvad roojaga.

Raske kardiovaskulaarse haiguse (eriti koronaarpuudulikkuse) korral on hüpotensiooni ohu tõttu soovitatav vererõhu kontroll, eriti ravi alguses.

Rolpryna SR toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisaldavad laktoosi.

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ropinirooli ja levodopa või domperidooni vahel ei ole täheldatud farmakokineetilisi koostoimeid, mille tõttu oleks vaja nende ravimite annuseid korrigeerida.

Neuroleptikumid ja teised tsentraalse toimega dopamiini antagonistid (nt sulpiriid või metoklopramiid) võivad vähendada ropinirooli toimet ja seetõttu tuleb nende ravimite samaaegsest kasutamisest hoiduda.

Ropinirool metaboliseerub peamiselt tsütokroom P450 isoensüümi CYP1A2 vahendusel.

Farmakokineetiline uuring (ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavate tablettidega annuses 2 mg kolm korda ööpäevas) Parkinsoni tõve haigetel näitas, et tsiprofloksatsiini toimel suurenesid ropinirooli  $C_{max}$  ja AUC vastavalt 60% ja 84% koos kõrvaltoimete riski suurenemisega. Seega on ropinirooli kasutataval patsientidel vajalik annuse korrigeerimine, kui alustatakse või lõpetatakse ravi CYP1A2 aktiivsust inhibeerivate ravimitega (nt tsiprofloksatsiin, enoksatsiin või fluvoksamiin).

Farmakokineetilises koostoime uuringus Parkinsoni tõve haigetel, kes kasutasid ropinirooli (toimeainet kiiresti vabastavaid tablette annuses 2 mg kolm korda ööpäevas) ja teofüllini (CYP1A2 substraat), ei ilmnenud muutusi kummagi ravimi farmakokineetikas.

Patsientidel, kes kasutavad suures annuses östrogeene, on täheldatud ropinirooli plasmakontsentratsiooni suurenemist. Patsientidel, kes juba saavad hormoonasendusravi (*hormone replacement therapy*, HRT), võib ravi ropinirooliga alustada tavalise skeemi alusel. Juhul, kui HRT lõpetatakse või alustatakse ravi ajal ropinirooliga, võib olla vajalik ropinirooli annuse korrigeerimine vastavalt kliinilisele ravivastusele.

Suitsetamine indutseerib teadaolevalt CYP1A2 metabolismi, seetõttu võib vajalikuks osutuda annuse korrigeerimine, kui ravi ajal ropinirooliga loobutakse suitsetamisest või alustatakse suitsetamist.

INR väärtuste häiretest on teatatud patsientidel, kas saavad samal ajal K-vitamiini antagonistide ja ropinirooli. INR kliiniline ja bioloogiline jälgimine peab olema tagatud.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

##### Rasedus

Ropinirooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Ropinirooli kontsentratsioonid võivad raseduse ajal järk-järgult tõusta (vt lõik 5.2).

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna võimalik risk inimestele on teadmata, ei soovitata ropinirooli raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui oodatav kasu patsiendile ületab võimaliku ohu lootele.

##### Imetamine

Täheldatud on ropinirooliga seotud materjali eritumist lakteerivate rottide piima. Ei ole teada, kas ropinirool ja selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski rinnapiimatoidul lapsele ei saa välistada. Ropinirooli ei tohi kasutada imetamise ajal, sest ravim võib vähendada rinnapiima eritust.

##### Fertiilsus

Puuduvad andmed ropinirooli toime kohta inimeste fertiilsusele. Emaste rottidega läbi viidud fertiilsusuuringutes täheldati mõju implantatsioonile, kuid ei ole täheldatud mõju isaste loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Rolpryna SR mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Patsiente, kes saavad ravi ropinirooliga ning kellel esineb hallutsinatsioone, somnolentsust ja/või ootamatu uinumise episoodide, peab hoiatama, et nad hoiduksid autojuhtimisest või tegevuste sooritamisest, kus reaktsioonikiiruse vähenemine võib seada neid endid või teisi tõsise vigastuse või surma ohtu (nt masinate käsitlemine), kuni sellised korduvad episoodid ja somnolentsus on taandunud (vt lõik 4.4).

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Järgnevalt kirjeldatud kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Eraldi on välja toodud, kas neid kõrvaltoimeid kirjeldati kliinilistes uuringutes ravimi kasutamisel monoterapiana või täiendava ravina lisaks levodopale.

Esinemissagedused on toodud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ), teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Järgnevaid kõrvaltoimeid kirjeldati Parkinsoni tõve kliinilistes uuringutes ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide või toimeainet kiiresti vabastavate tablettide kasutamisel annustes kuni 24 mg ööpäevas või turuletulekujärgsel perioodil

	Monoterapia	Täiendav ravi
<i>Immuunsüsteemi häired</i>		
Teadmata	Ülitundlikkusreaktsioonid (sh urtikaaria, angioödeem, lööve, sügelus)	
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		
Sage	Hallutsinatsioonid	
		Segasus
Aeg-ajalt	Psühhootilised reaktsioonid (muud kui hallutsinatsioonid), sh deliirium, meelepetted, paranoia	
Teadmata	Patsientidel, keda ravitakse dopamiini agonistidega, sh ropinirool, võivad tekkida patoloogiline hasartmängurlus, libiido tõus, hüperseksuaalsus, kompulsiooniline rahakulutamine või ostlemine, liigsöömishoos ja kompulsiooniline söömine (vt lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel“) Agressiivsus*, dopamiini düsregulatsiooni sündroom	
<i>Närvisüsteemi häired</i>		
Väga sage	Somnolentsus Sünkoop	Somnolentsus** Düskineesia***
Sage	Pearinglus (sh vertiigo), ootamatu uinumise episoodid	
Aeg-ajalt	Päeva ajal esinev ülemäärane unisus	
<i>Vaskulaarsed häired</i>		
Sage		Posturaalne hüpotensioon, hüpotensioon
Aeg-ajalt	Posturaalne hüpotensioon, hüpotensioon	
<i>Seedetrakti häired</i>		
Väga sage	Iiveldus	Iiveldus****

Sage	Kõhukinnisus, kõrvetised
	Oksendamine, kõhuvalu
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	
Teadmata	Maksarektsioonid (peamiselt maksaensüümide aktiivsuse suurenemine)
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage	Perifeersed tursed
	Jalgade turse
Teadmata	Dopamiini agonisti ärajätusündroom (sh apaatia, ärevus, depressioon, väsimus, higistamine ja valu)*****

\* Agressiivsust on seostatud psühhootiliste reaktsioonidega ja samuti kompulsivsete sümptomitega.

\*\* Somnolentsusest on väga sageli teatatud täiendava ravi korral toimeaine kiire vabanemise kliinilistes uuringutes ja sageli täiendava ravi korral toimeaine prolungeeritud vabanemise kliinilistes uuringutes.

\*\*\* Kaugelearenenud Parkinsoni tõvega patsientidel võib düskineesia tekkida ropinirooli esialgse annuse tiitrimise ajal. Kliinilistes uuringutes on leitud, et levodopa annuse vähendamine võib düskineesia tekkeohtu vähendada (vt lõik 4.2).

\*\*\*\* Iiveldusest on väga sageli teatatud täiendava ravi korral toimeaine kiire vabanemise kliinilistes uuringutes ja sageli täiendava ravi korral toimeaine prolungeeritud vabanemise kliinilistes uuringutes.

\*\*\*\*\* Dopamiini agonistide, sh ropinirooli annuse järk-järgulisel vähendamisel või ravi lõpetamisel võivad tekkida mittemotoorsed kõrvaltoimed (vt lõik 4.4).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Ropinirooli üleannustamisest tulenevad sümptomid on seotud ravimi dopamiinergilise aktiivsusega. Neid sümptomeid võib leevendada sobiv ravi dopamiini antagonistidega (nt neuroleptikumid või metoklopramiid).

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: parkinsonismivastased ained, dopamiini agonistid, ATC-kood: N04BC04.

#### Toimemehhanism

Ropinirool on mitteergoliinse struktuuriga D2/D3 dopamiini agonist, mis stimuleerib striaalseid dopamiinireseptoreid. Ropinirool vähendab Parkinsoni tõbe iseloomustavat dopamiinivaegust, stimuleerides striaalseid dopamiinireseptoreid.

Ropinirool toimib ka hüpotaalamusse ja hüpofüüsi, inhibeerides prolaktiini sekretsiooni.

#### Kliiniline efektiivsus

36-nädalane topeltpime, kolmeefaasiline ristuva ülesehitusega uuring, kus osales 161 varases staadiumis Parkinsoni tõvega patsienti, näitas, et monoterapia ropinirooli toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettidega on samaväärne ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavate tablettidega esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*, ühtlustatud Parkinsoni tõve hindamiskaala) motoorse skoori algväärtuse muutuse ravierinevus (defineeriti UPDRS motoorse skoori 3-punkti samaväärsuse piir). Kohandatud keskmine erinevus ropinirooli

toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide ja ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavate tablettide vahel uuringu lõppedes oli -0,7 punkti (95% CI: [-1,51, 0,10],  $p=0,0842$ ).

Pärast üleöö-üleminekut tablettide alternatiivse ravimvormi sarnase annuse kasutamisele ei täheldatud kõrvaltoimete sagenemist ning vähem kui 3% patsientidest vajasisid annuse kohandamist (kõik olid annuse suurendamised ühe annusetaseme võrra, ühelgi patsiendil annust ei vähendatud).

24-nädalases topeltpimedas, platseeboga kontrollitud paralleelgruppides uuringus kasutati ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette Parkinsoni tõve haigetel, kellel ei olnud levodopaga saavutatud optimaalset kontrolli. See uuring näitas ravimi kliiniliselt ja statistiliselt olulist paremust platseeboga võrreldes esmase tulemusnäitaja osas, milleks oli ärkveloleku aja „*off*” algväärtuse muutus (kohandatud keskmine ravierinevus -1,7 tundi (95% CI: [-2,34, 1,09],  $p<0,0001$ ). Seda toetasid teised efektiivsuse parameetrid: kogu ärkveloleku aja „*on*” algväärtuse muutus (+1,7 tundi (95% CI: [1,06, 2,33],  $p<0,0001$ ) ja ilma häirivate düskineesiateta kogu ärkveloleku aja „*on*” algväärtuse muutus (+1,5 tundi (95% CI: [0,85, 2,13],  $p<0,0001$ ). Tähtis on, et ei suurenenud häirivate düskineesiatega ärkveloleku aja „*on*” algväärtus patsiendi päevikutest saadud andmete või UPDRS skoori põhjal.

#### Ropinirooli toime uuring südame repolarisatsioonile

Põhjalikus QT uuringus, mis viidi läbi tervetel mees- ja naissoost vabatahtlikel, kes said ropinirooli toimeainet kiiresti vabastavaid tablette annustes 0,5 mg, 1 mg, 2 mg ja 4 mg üks kord ööpäevas, täheldati 1 mg annuse puhul QT-intervalli maksimaalset pikenedamist 3,46 millisekundi võrra (punkthinnang) platseeboga võrreldes. Suurima keskmise toime ühepoolse 95% usaldusvahemiku ülempiir oli alla 7,5 millisekundi. Ropinirooli suuremate annuste toimet ei ole süstemaatiliselt hinnatud.

Olemasolevad kliinilised andmed põhjalikust QT uuringust ei näita QT-intervalli pikenedamise riski ropinirooli kuni 4 mg ööpäevaste annuste puhul. QT-intervalli pikenedamise riski ei saa välistada, sest kuni 24 mg ööpäevaste annustega ei ole põhjalikku QT uuringut läbi viidud.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Ropinirooli biosaadavus on ligikaudu 50% (36...57%). Pärast ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide suukaudset manustamist suureneb ravimi plasmakontsentratsioon aeglaselt, keskmine aeg  $C_{max}$  saavutamiseni on 6...10 tundi.

Püsiseisundi uuringus 25 Parkinsoni tõve haigel, kes said ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette annuses 12 mg üks kord ööpäevas, suurenes suure rasvasisaldusega toidu söömisel ropinirooli süsteemne ekspositsioon, mida näitas AUC keskmine 20% suurendamine ja  $C_{max}$  keskmine 44% suurendamine.  $T_{max}$  pikenes 3,0 tundi. Siiski ei ole need muutused tõenäoliselt kliiniliselt olulised (nt kõrvaltoimete esinemissageduse suurendamine).

Ropinirooli süsteemne ekspositsioon on võrreldav toimeainet prolongeeritult ja kiiresti vabastavate tablettide kasutamisel samas ööpäevases annuses.

### Jaotumine

Ropinirooli seonduvus plasmavalkudega on madal (10...40%). Tingituna ravimi lipofiilsusest on ropiniroolil suur jaotusruumala (ligikaudu 7 l/kg).

### Biotransformatsioon

Ropinirooli metabolism toimub põhiliselt CYP1A2 vahendusel ja metaboliidid erituvad põhiliselt uriiniga. Dopamiinergilise funktsiooni loomkatsetes ilmnis, et ropinirooli põhimetaboliit on toimeainest vähemalt 100 korda nõrgema toimega.

### Eritumine

Ropinirooli eliminatsiooni poolväärtusaeg süsteemsest vereringest on keskmiselt 6 tundi. Terapeutilise annusevahemiku piires suureneb ropinirooli süsteemne ekspositsioon ( $C_{max}$  ja AUC) ligikaudu proportsionaalselt annusega. Pärast ravimi ühekordset ja korduvat suukaudset manustamist



ropinirooli oraalne kliirens ei muutunud. Farmakokineetiliste parameetrite osas on täheldatud ulatuslikku individuaalset varieeruvust. Ropinirooli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide manustamise püsiseisundi faasis oli individuaalne varieeruvus  $C_{\max}$  osas 30...55% ja AUC osas 40...70%.

#### *Neerukahjustus*

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega Parkinsoni tõvega patsientidel ei ole täheldatud muutusi ropinirooli farmakokineetikas.

Patsientidel, kellel on lõppstaadiumis neeruhaigus ja kellele tehakse regulaarselt hemodialüüsi, on ropinirooli oraalne kliirens ligikaudu 30% vähenenud. SKF-104557 ja SKF-89124 metaboliitide oraalne kliirens oli samuti vähenenud ligikaudu vastavalt 80% ja 60%. Seetõttu on nendel Parkinsoni tõvega patsientidel maksimaalne soovitatav annus kuni 18 mg ööpäevas (vt lõik 4.2).

#### Rasedus

Eeldatakse, et raseduse füsioloogilised muutused (sealhulgas vähenenud CYP1A2 aktiivsus) suurendavad järk-järgult ropinirooli süsteemset ekspositsiooni emale (vt ka lõik 4.6).

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### *Reproduktsoonitoksilisus*

Emaste rottidega läbi viidud fertiilsuuringutes täheldati ropinirooli prolaktiinisaldust vähendava toime tõttu mõju implantatsioonile. Tuleb märkida, et inimestele ei ole implantatsiooniks prolaktiin vajalik.

Loomkatsetes, kus ropinirooli manustati tiinetele rottidele emasloomale toksilistes annustes, ilmnes loote kehakaalu vähenemine 60 mg/kg ööpäevas annuse puhul (keskmine AUC rottidel oli ligikaudu kaks korda suurem maksimaalse inimestele soovitatava annuse (*Maximum Recommended Human Dose*, MRHD) kasutamisel saavutatavast suurimast AUC-st), loote suremuse suurenemine 90 mg/kg ööpäevas annuse kasutamisel (MRHD kasutamisel saavutatavast suurimast AUC-st ligikaudu 3 korda suurem AUC) ning varvaste väärarengud 150 mg/kg ööpäevas annuse kasutamisel (MRHD kasutamisel saavutatavast suurimast AUC-st ligikaudu 5 korda suurem AUC). Teratogeenset toimet rottidel annuse 120 mg/kg ööpäevas kasutamisel (MRHD kasutamisel saavutatavast suurimast AUC-st ligikaudu 4 korda suurem AUC) ei täheldatud, samuti ei täheldatud küülikute puhul mõju organogeneesile, kui ropinirooli manustati üksinda annuses 20 mg/kg (9,5 korda suurem MRHD kasutamisel saavutatavast keskmisest  $C_{\max}$  väärtusest inimestel). Kuid ropinirool, mida manustati küülikutele annuses 10 mg/kg (4,8 korda suurem MRHD kasutamisel saavutatavast keskmisest  $C_{\max}$  väärtusest inimestel) kombinatsioonis suukaudse L-dopaga, põhjustas varvaste väärarengute suuremat esinemissagedust ja raskust kui ainult L-dopa.

#### *Toksilisus*

Toksikoloogiline profiil on peamiselt määratud ropinirooli farmakoloogilise aktiivsusega: käitumise muutused, hüpoprolaktineemia, vererõhu ja südame löögisageduse langus, ptoos ja suurenenud süljeeritus. Ainult albiinorottidel tekkis suurima annuse (50 mg/kg ööpäevas) pikaajalise manustamise uuringus reetina degeneratsioon, mis oli arvatavasti seotud valgusega kokkupuute suurenemisega.

#### *Genotoksilisus*

Genotoksilisust ei ole täheldatud tavalistes *in vitro* ja *in vivo* uuringutes.

#### *Kartsinogeensus*

Hiirte ja rottidega viidi läbi 2 aastat kestnud uuringud, kus ravimit kasutati annustes kuni 50 mg/kg ööpäevas. Kartsinogeenset toimet hiirte puhul ei ilmnenud. Rottidel olid ainsateks ropinirooliga seotud muutusteks munandi Leydigi rakkude hüperplaasia ja munandi adenoom, mis on tingitud ravimi hüpoprolaktineemisest toimest. Nimetatud muutused hinnati liigispetsiifilisteks ning need ei kujuta endast ohtu ropinirooli kliinilisel kasutamisel.

### *Farmakoloogiline ohutus*

*In vitro* uuringud on näidanud, et ropinirool inhibeerib hERG poolt vahendatud voolu. IC50 on viis korda suurem oodatavast maksimaalsest plasmakontsentratsioonist patsientidel, keda ravitakse suurima soovitatava annusega (24 mg ööpäevas), vt lõik 5.1.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Tableti sisu:

Hüpromelloos tüüp 2208  
Laktoosmonohüdraat  
Kolloidne veevaba ränidioksiid  
Karbomeerid 4000...11 000 mPa.s  
Hüdrogeenitud riitsinusõli  
Magneesiumstearaat

*Rolpryna SR 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid:*

#### Tableti kate:

Hüpromelloos tüüp 2910  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 400  
Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)

*Rolpryna SR 4 mg ja 8 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid:*

#### Tableti kate:

Hüpromelloos tüüp 2910  
Titaandioksiid (E171)  
Makrogool 400  
Punane raudoksiid (E172)  
Kollane raudoksiid (E172)  
Must raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide (OPA/Al/PVC//Al blistrites) arv karbis on 21, 28, 42 või 84.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Rolpryna SR 2 mg: 729311  
Rolpryna SR 4 mg: 729411  
Rolpryna SR 8 mg: 729511

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.02.2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.07.2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

august 2020