PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ropinirole Teva 2 mg depottabletter
Ropinirole Teva 4 mg depottabletter
Ropinirole Teva 8 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 2 mg, 4 mg eller 8 mg ropinirol (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt:
Varje depottablett innehåller 156,48 mg, 154,32 mg eller 149,99 mg laktos.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

2 mg depottabletter:
Rosa, oval, bikonvex tablett (längd: ca 15,1 mm, bredd: ca 8,1 mm, tjocklek: ca 6,0 mm).

4 mg depottabletter:
Ljusbrun, bikonvex, oval tablett (längd: ca 15,1 mm, bredd: ca 8,1 mm, tjocklek: ca 6,0 mm).

8 mg depottabletter:
Röd-brun, bikonvex, oval tablett (längd: ca 15,1 mm, bredd: ca 8,1 mm, tjocklek: ca 6,0 mm).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vid 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).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna
Individuell dostitrering med hänsyn till effekt och tolerabilitet rekommenderas.

Initial 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 med ropinirol depottabletter.

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.

Behandlingsregim
Patienter ska stå på den 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 i en dag eller mer ska man överväga att påbörja dostitrering igen (se ovan).

När ropinirol depottabletter ges som tilläggsterapi till levodopa kan det vara möjligt att gradvis minska dosen av levodopa beroende på det kliniska svaret. I kliniska prövningar minskades dosen av levodopa gradvis med ca 30 % hos patienter med ropinirol depottabletter som tilläggsterapi. Vid 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 (se avsnitt 4.8).

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 (se avsnitt 4.4).

Övergång från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till ropinirol depottabletter
Patienter kan, från en dag till en annan, övergå från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till ropinirol depottabletter. Dosen av ropinirol depottabletter ska baseras på den totala dagliga dosen ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter som patienten tog. Tabellen nedan visar den rekommenderade dosen ropinirol depottabletter för patienter som övergår från ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter:

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

Ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter Total daglig dos (mg)	Ropinirol 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 depottabletter kan dosen justeras beroende på det terapeutiska svaret (se ovan: ”Initial titrering” och ”Behandlingsregim”).

Pediatrisk population
Ropinirole Teva rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

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

Nedsatt njurfunktion
Hos patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance mellan 30 och 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: rekommenderad initial dos av ropinirol är 2 mg en gång dagligen. Ytterligare upptrappningar ska baseras på tolerabilitet och effekt. Den rekommenderade maximala dosen av ropinirol är 18 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.

Administreringssätt
Oral användning
Ropinirol Teva depottabletter ska tas en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag. Depottabletten kan tas med eller utan mat (se avsnitt 5.2).

Ropinirol Teva depottabletter ska sväljas hela och får inte tuggas, krossas eller delas eftersom filmdrageringen ska säkerställa en förlängd frisättning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) utan regelbunden hemodialys.
- Nedsatt leverfunktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Behandling med ropinirol har varit förenat med sömnighet 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, har rapporterats i mindre vanliga fall.
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 sömnighet och/eller plötsliga sömnattacker måste avstå från att framföra fordon och hantera maskiner. En minskning av dosen eller avbrytande av behandlingen kan övervägas.

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

Störd impulskontroll
Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impulskontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impulskontroll 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. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Malignt neuroleptiskt syndrom
Symtom som tyder på malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling. Därför rekommenderas gradvis utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.2).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist
När behandling av patienter med Parkinsons sjukdom avslutas, ska ropinirol trappas ned (se avsnitt 4.2). 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 ropiniroldosen (se avsnitt 4.8)

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

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns ingen farmakokinetisk interaktion mellan ropinirol och levodopa eller domperidon, varför någon dosjustering inte behöver göras för dessa läkemedel.

Neuroleptika och andra centralt aktiva dopaminantagonister som sulpirid eller metoklopramid kan minska effektiviteten av ropinirol och därför ska samtidig användning av dessa läkemedel 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-isoenzymet 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 tas bort.

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 för varken ropinirol eller 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 kombination av vitamin K-antagonister och ropinirol har fall av obalanserad INR rapporterats. Ökad klinisk och biologisk övervakning (INR) är motiverat.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet
Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med ropinirol saknas.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). 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 potentiella risken för fostret.

Amning
Ropinirol bör inte användas hos ammande mödrar, eftersom det kan hämma laktationen.

Fertilitet
Det finns inga tillgängliga fertilitetsdata för människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ropinirole Teva har påtagliga effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienter som behandlas med ropinirol och som drabbas av sömnighet 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 sömnigheten har upphört (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Rapporterade 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 anges som: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100 till <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000 till <1/100), sällsynta (≥1/10 000 till <1/1 000), 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 depottabletter som innehåller ropinirol eller filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter som innehåller ropinirol vid doser upp till 24 mg/dag eller från rapporter efter marknadsintroduktion.

	Vid monoterapi	**Tilläggsbehandling**
Immunsystemet		
Ingen känd frekvens	Hypersensitivitetsreaktioner (inklusive urtikaria, angioödem, utslag och pruritus)	
Psykiska störningar		
Vanliga	Hallucinationer	Hallucinationer, förvirring
Mindre vanliga	Psykotiska reaktioner (andra än hallucinationer) innefattande delirium, vanföreställning, 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 avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Aggression* Dopaminergt dysregleringssyndrom (DDS)	
Centrala och perifera nervsystemet		
Mycket vanliga	Sömnighet Synkope	Sömnighet** Dyskinesi***
Vanliga	Yrsel (inklusive vertigo)	
Mindre vanliga	Plötsliga sömnattacker, uttalad sömnighet dagtid	
Blodkärl		
Vanliga		Postural hypotension, hypotension
Mindre vanliga	Postural hypotension, hypotension	
Magtarmkanalen		
Mycket vanliga	Illamående	Illamående****
Vanliga	Förstoppning, halsbränna, kräkningar, buksmärta	Förstoppning, halsbränna
Lever och gallvägar		
Ingen känd frekvens	Leverpåverkan, framförallt förhöjda leverenzymvärden	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Vanliga	Ödem i benen, perifera ödem	Perifera ödem
Ingen känd frekvens	Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta.	Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta.

*Aggression har förknippats med psykotiska reaktioner så väl som impulssymtom.
**Sömnighet har rapporterats som mycket vanligt i kliniska studier med filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter vid tilläggsbehandling och som vanligt i kliniska studier med depottabletter som tilläggsbehandling.
***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 (se avsnitt 4.2)
****Illamående har rapporterats som mycket vanligt i kliniska studier med filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter vid tilläggsbehandling och som vanligt i kliniska studier med depottabletter som tilläggsbehandling.

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist
Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive ropinirol (se avsnitt 4.4).
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 (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminerga medel, dopaminagonister
ATC kod: N04BC04

Verkningsmekanism
Ropinirol är en icke-ergolin D2/D3 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 prolaktinutsöndringen.

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 sämre än 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 ökningar med en dosnivå. Ingen patient krävde en dosminskning).

En 24 veckors, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie av ropinirol depottablett hos patienter med Parkinsons sjukdom som inte kontrollerades optimalt 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 dosen 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 ropiniroldoser 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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption
Biotillgängligheten för ropinirol är cirka 50 % (36–57 %). Efter oral tillförsel av ropinirol depottabletter ökar plasmakoncentrationerna långsamt, en mediantid till C_{max} erhålls i allmänhet mellan 6 och 10 timmar.
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 lipofilicitet har ropinirol en stor distributionsvolym (ca 7 liter/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 administrering. Stora interindividuella variationer i de farmakokinetiska parametrarna har observerats. Efter steady-state administrering 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 %. Den rekommenderade maximala dosen är därför begränsad till 18 mg/dag hos dessa patienter med Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktiontoxicitet
Administrering av ropinirol till dräktiga råttor i för modern toxiska doser resulterade i minskad fostervikt vid 60 mg/kg/dag (ungefär 2 gånger AUC vid maximal dos hos människa) ökad fosterdödlighet vid 90 mg/kg/dag (ungefär 3 gånger AUC vid maximal dos hos människa) och missbildningar av fingrar vid 150 mg/kg/dag (ungefär 5 gånger AUC vid maximal dos hos människa). Ingen teratogen effekt kunde ses hos råtta vid 120 mg/kg/dag (ungefär 4 gånger AUC vid maximal dos hos människa) och ingen påverkan på utvecklingen hos kanin.

Allmän toxicitet
Toxicitetsprofilen bestäms i huvudsak av ropinirols farmakologiska aktivitet: beteendeförändringar, hypoprolaktinemi, sänkt blodtryck och hjärtfrekvens, ptos och salivering.
Hos albinoråttor har näthinnedegeneration observerats i en långtidsstudie med den högsta dosen (50 mg/kg/dag) och var förmodligen relaterad till en ökad ljusexponering.

Genotoxicitet
Gentoxicitet har inte observerats i de sedvanliga *in vitro*- och *in vivo*-testerna.

Karcinogenicitet
Två-årsstudier har utförts på mus och råtta med doser upp till 50 mg/kg/dag. I studien på mus visade ropinirol ingen karcinogen effekt. De enda ropinirolrelaterade skadorna på råtta 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.

Säkerhetsfarmakologi
In vitro studier har visat att ropinirol hämmar hERG-medierade strömmar. IC_{50} är 5-faldigt högre än den förväntade maximala plasmakoncentrationen hos patienter behandlade med den högsta rekommenderade dosen (24 mg/dag), se avsnitt 5.1.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:
Hypromellos
Laktosmonohydrat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Karbomerer 4 000-11 000 mPa.s
Hydrerad ricinolja
Magnesiumstearat

Ropinirole Teva 2 mg depottabletter:
Filmdragering:
Hypromellos
Titandioxid (E 171)
Makrogol 400
Röd järnoxid (E 172)
Gul järnoxid (E 172)

Ropinirole Teva 4 mg och 8 mg depottabletter:
Filmdragering:
Hypromellos
Titandioxid (E 171)
Makrogol 400
Röd järnoxid (E 172)
Gul järnoxid (E 172)
Svart järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter finns i förpackningar om 7, 21, 28, 42, 56, 84 och 100 depottabletter i OPA/Al/PVC//Al-blister eller i perforerade OPA/Al/PVC//Al-blister.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva Sweden AB
Box 1070
251 10 Helsingborg
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2 mg: 43591
4 mg: 43592
8 mg: 43593

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2011-04-15/2014-03-31

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-08-08