

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

ADARTREL (Lyfjaver) 0,25 mg filmuhúðaðar töflur.

ADARTREL (Lyfjaver) 0,5 mg filmuhúðaðar töflur.

ADARTREL (Lyfjaver) 2 mg filmuhúðaðar töflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

0,25 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,25 mg af rópíníróli (sem hýdróklóríði).

Hjálparefni: 45,3 mg laktósi (sem einhýdrat)

0,5 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 0,5 mg af rópíníróli (sem hýdróklóríði).

Hjálparefni: 45,0 mg laktósi (sem einhýdrat)

2 mg: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 2 mg af rópíníróli (sem hýdróklóríði).

Hjálparefni: 44,6 mg laktósi (sem einhýdrat)

Hjálparefni með þekkta verkun

Inniheldur laktósaehýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

0,25 mg: Hvítar, fimmhyrndar töflur með skásniðnum brúnum, merktar „SB“ á annarri hliðinni og „4890“ á hinni.

0,5 mg: Gular, fimmhyrndar töflur með skásniðnum brúnum, merktar „SB“ á annarri hliðinni og „4891“ á hinni.

2 mg: Bleikar, fimmhyrndar töflur með skásniðnum brúnum, merktar „SB“ á annarri hliðinni og „4893“ á hinni.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

ADARTREL er ætlað til meðferðar gegn einkennum miðlungsmikillar eða alvarlegrar fótaóeirðar (sjá kafla 5.1).

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Til inntöku.

##### Fullorðnir

Einstaklingsbundin skammtaaðlögun með tilliti til virkni og þols er ráðlögð.

Rópíníróli á að taka rétt fyrir háttatíma, hins vegar má taka skammtinn allt að 3 klst. áður en gengið er til náða. Rópíníróli má taka með mat til að forðast óþægindi í meltingarvegi.

*Upphaf meðferðar (1. vika)*

Ráðlagður upphafsskammtur er 0,25 mg einu sinni á dag (gefinn eins og lýst er hér að ofan) í 2 daga. Ef þessi skammtur þolist vel skal auka skammtinn í 0,5 mg einu sinni á dag, það sem eftir er vikunnar.

## Meðferðaráætlun (2. vika og áfram)

Eftir að meðferð er hafin skal auka dagsskammtinn þar til bestu svörun er náð. Meðalskammturinn í klínískum rannsóknum, hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega fótaóeirð var 2 mg einu sinni á dag.

Skammtinn má auka í 1 mg einu sinni á dag í 2. viku. Skammtinn má síðan auka um 0,5 mg á viku, á næstu tveimur vikum, í 2 mg einu sinni á dag. Hjá sumum sjúklingum má auka skammtinn í áföngum í mest 4 mg einu sinni á dag til að ná hámarksbata. Í klínískum rannsóknum var skammturinn aukinn um 0,5 mg í hverri viku, í 3 mg einu sinni á dag og síðan um 1 mg í stærsta ráðlagðan skammt, 4 mg einu sinni á dag, eins og lýst er í töflu 1.

Stærri skammtar en 4 mg einu sinni á dag hafa ekki verið rannsakaðir hjá sjúklingum með fótaóeirð.

### Tafla 1: Skammtaaðlögun

Vika	2	3	4	5*	6*	7*
Skammtur (mg)/einu sinni á dag	1	1,5	2	2,5	3	4

\* Til þess að ná hámarksbata hjá sumum sjúklingum.

Ekki hefur verið sýnt fram á virkni rópinírólmeðferðar lengur en í 12 vikur (sjá kafla 5.1). Svörun sjúklings skal metin eftir 12 vikna meðferð og þörf fyrir áframhaldandi meðferð endurskoðuð. Ef hlé er gert á meðferð í meira en í nokkra daga skal hefja hana að nýju með skammtaaðlögun eins og lýst er hér að ofan.

Þegar skipt er úr meðferð með öðrum dópamínörva í rópiníról skal fylgja leiðbeiningum markaðsleyfishafa um að hætta meðferð áður en meðferð með rópiníróli er hafin.

Eins og á við um aðra dópamínörva er nauðsynlegt að hætta meðferð með rópiníróli smám saman með því að minnka sólarhringskammtinn á einnar viku tímabili (sjá kafla 4.4).

### Börn og unglingar

ADARTREL er ekki ráðlagt til notkunar hjá börnum yngri en 18 ára vegna ófullnægjandi upplýsinga um öryggi og verkun.

### Aldraðir

Úthreinsun rópiníróls er skert um u.þ.b. 15% hjá sjúklingum á aldrinum 65 ára og eldri. Þótt ekki sé þörf á aðlögun skammta skal rópinírólskammturinn aukinn einstaklingsbundið, á meðan fylgst er náið með því hvernig lyfið þolist, þar til fullnægjandi klínískri svörun er náð.

### Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á sérstakri skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun á milli 30 og 50 ml/mín.).

Rannsókn á notkun rópiníróls hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi (sjúklingar í blóðskilun) hefur sýnt að aðlaga þarf skammta hjá þessum sjúklingum samkvæmt eftirfarandi:

Ráðlagður upphafsskammtur af ADARTREL er 0,25 mg einu sinni á dag.

Frekari stækkun skammta skal miðast við hvernig lyfið þolist og verkun þess.

Ráðlagður hámarksskammtur af ADARTREL er 3 mg/dag hjá sjúklingum sem fara reglulega í blóðskilun. Ekki er þörf á uppbótarskömmtum eftir blóðskilun (sjá kafla 5.2).

Ekki hefur verið lagt mat á notkun rópiníróls hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun innan við 30 ml/mín.) sem ekki fara reglulega í blóðskilun.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun <30 ml/mín.), án reglulegrar blóðskilunar.

Alvarlega skert lifrarstarfsemi.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rópíníról skal ekki nota við meðferð gegn hvíldaróþoli (akathisia) og sjúklegri þörf til að ganga (tasikinesia) af völdum sefandi lyfja eða afleiddri fótaóeirð (t.d. af völdum nýrnabilunar, járnskortsblóðleysis eða meðgöngu).

Þverstæðukennd versnun fótaóeirðareinkenna, lýst sem auknum einkennum (einkenni koma fram fyrir að deginum, eru sterkari eða dreifast til áður einkennalausra útlíma), eða endurkoma einkenna snemma morguns, hafa komið fyrir meðan á meðferð með rópíníróli stendur. Í slíkum tilfellum skal endurskoða meðferðina og íhuga aðlögun skammta eða hætta meðferð (sjá kafla 4.8).

Þegar um Parkinsons-sjúkdóm er að ræða hefur rópíníról í sjaldgæfum tilvikum verið tengt svefnhöfga og skyndilegum svefni (sjá kafla 4.8). Þetta kemur hins vegar örsjaldan fyrir hjá sjúklingum með fótaóeirð. Engu að síður skal sjúklingum greint frá þessum einkennum og þeim ráðlagt að gæta varúðar við akstur og stjórnun véla meðan á meðferð með rópíníróli stendur.

Sjúklingar sem fundið hafa fyrir svefnhöfga og/eða skyndilegum svefni, verða að halda sig frá akstri og stjórnun véla.

Íhuga mætti að minnka skammta eða hætta meðferð.

Sjúklinga með alvarlega geðsjúkdóma á ekki að meðhöndla með dópamínörvum nema væntanlegur ávinningur vegi þyngra en áhættan.

#### Hvatastjórnunarröskun (Impulse control disorders)

Hafa skal reglulegt eftirlit með sjúklingum varðandi vandamál tengd hvataröskun. Upplýsa skal sjúklinga og umönnunaraðila að hegðun tengd hvataröskun þ.m.t. sjúkleg spilafíkn, aukin kynhvöt, kynferðisleg ofvirkni, óhófleg eyðsla eða kaupæði, lotuofát og árátuát getur komið fram hjá sjúklingum í meðferð með dópamínörvum þ.m.t. Adartrel.

Íhuga skal að minnka skammta/hætta notkun smám saman ef slík einkenni koma fram.

#### Illkynja sefunarheilkenni

Greint hefur verið frá einkennum sem benda til illkynja sefunarheilkennis þegar dópamínvirkri meðferð er hætt skyndilega. Vegna þess er ráðlegt að minnka meðferð smám saman (sjá kafla 4.2).

#### Fráhvarfsheilkenni dópamínörva

Aukaverkanir sem ekki eru hreyfivirkar geta komið fram þegar dregið er úr notkun dópamínörva eða notkun þeirra hætt, rópíníról meðtalið. Einkenni geta verið sinnuleysi, kvíði, þunglyndi, þreyta, aukin svitamyndun og verkur sem geta verið alvarleg. Upplýsa skal sjúklinga um þetta áður en dregið er úr notkun dópamínörva og fylgjast síðan með því reglubundið. Ef einkennin eru viðvarandi getur verið nauðsynlegt að auka skammt af rópíníróli tímabundið (sjá kafla 4.8).

#### Ofskynjanir

Ofskynjanir eru þekkt aukaverkun meðferðar með dópamínörvum og levódópa. Upplýsa skal sjúklinga um að ofskynjanir geti komið fram.

Gæta skal varúðar þegar rópíníról er gefið sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi. Fylgjast þarf vel með aukaverkunum.

Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósagalaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Vegna hættu á lágþrýstingi skal gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga með alvarlega hjarta- og æðasjúkdóma (einkum kransæðasjúkdóma).

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rópíníróll er umbrotið aðallega af cýtókróm P450-ísóensíminu CYP1A2.

Rannsókn á lyfjahvörfum (með 2 mg skammti af rópínírólli, þrisvar á dag) sýndi fram á að cíprófloxasín eykur  $C_{max}$  og AUC rópíníróls um annars vegar 60% og hins vegar 84% og þar með hættu á aukaverkunum.

Því gæti þurft að breyta skömmtum hjá sjúklingum sem fá rópíníróll þegar meðferð er hafin eða henni hætt með lyfjum sem vitað er að hamla CYP1A2, t.d. cíprófloxasíni, enoxasíni eða flúvoxamíni.

Lyfjahvarfafræðileg rannsókn á milliverkunum milli rópíníróls (2 mg, þrisvar á dag) og teófýllíns, hvarfefnis CYP1A2, sýndi hvorki fram á breytingu á lyfjahvörfum rópíníróls né teófýllíns.

Því er ekki búist við samkeppni milli umbrotta rópíníróls og annarra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP1A2.

Samkvæmt rannsóknum *in-vitro* er lítil hættu á að rópíníróll í ráðlögðum skömmtum hamli cýtókrómi P450. Því er ekki talið líklegt að rópíníróll hafi áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja í gegnum cýtókróm P450-ferli.

Vitað er að reykingar hvetja umbrot af völdum CYP1A2. Því gæti þurft að aðlaga rópínírólskammta ef sjúklingur hættir eða byrjar að reykja.

Aukin þéttni rópíníróls í plasma hefur komið fram hjá sjúklingum í uppbótarmeðferð með hormónum. Hjá sjúklingum sem eru þegar í hormónameðferð má hefja meðferð með rópínírólli á venjulegan hátt. Hins vegar getur reynst nauðsynlegt að aðlaga rópínírólskammtinn í samræmi við klíniska svörun, ef uppbótarmeðferð með hormónum er hafin eða henni hætt meðan á meðferð með rópínírólli stendur.

Ekki hafa komið fram neinar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir á milli rópíníróls og domperídon (lyf notað gegn ógleði og uppköstum) sem gera skammtaáðlögun annars hvors lyfsins nauðsynlega. Domperídon hemur útlæga dópamínvirkni rópíníróls en fer ekki yfir blóðheilapröskuld.

Það gæti því haft notagildi gegn ógleði hjá sjúklingum sem fá meðferð með dópamínörvum með miðlæga verkun.

Sefandi lyf og aðrir dópamínhemlar með miðlæga verkun, svo sem súlfíríð eða metóklópramíð, geta dregið úr áhrifum rópíníróls og skal því að forðast notkun þessara lyfja samhliða rópínírólli.

Greint hefur verið frá truflunum á INR hjá sjúklingum sem fengu K vítamínhemla samhliða rópínírólli. Ástæða er til að auka klínískt og líffræðilegt eftirlit (INR).

#### 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

##### Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi rannsóknaniðurstöður um notkun rópíníróls á meðgöngu. Þéttni rópíníróls getur aukist smám saman á meðgöngu (sjá Lyfjahvörf).

Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Vegna þess að hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt er mælt gegn því að nota rópíníróll á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir sjúklinginn vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið.

##### Brjóstgjöf

Sýnt var fram á að rópíníróll tengt efni fór yfir í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er vitað hvort rópíníróll og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti.

Konur með barn á brjósti eiga ekki að nota rópíníróll vegna þess að það getur hindrað mjólkurmyndun.

## Frjósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif rópiníróls á frjósemi hjá mönnum. Í rannsóknum á frjósemi kvenkyns rotta sáust áhrif á hreiðrun (sjá kafla 5.3). Engin áhrif sáust hjá karlkyns rottum.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Sjúklingum í meðferð með rópiníróli, sem finna fyrir ofskynjunum, svefnhöfuga og/eða skyndilegum svefni, skal bent á að halda sig frá akstri og öðrum athöfnum (t.d. stjórnun véla) vegna þess að skert viðbragðsfærni getur skapað hættu á alvarlegum slysum eða dauða þeirra sjálfra eða annarra, þar til slík áhrif hafa gengið til baka (sjá kafla 4.4).

### **4.8 Aukaverkanir**

Aukaverkanir eru taldar upp hér á eftir samkvæmt líffæraflokkum og tíðni. Tíðni í klínískum rannsóknum var ákvörðuð sem tíðni umfram tíðni sem kom fram hjá lyfleysu og er flokkuð sem mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

#### Notkun rópiníróls gegn fótaóeirð

Í klínískum rannsóknum á fótaóeirð var algengasta aukaverkunin ógleði (u.þ.b. 30% sjúklinga). Aukaverkanir voru yfirleitt vægar eða miðlungsmiklar og komu fram við upphaf meðferðar eða skammtastækkun og fáir sjúklingar hættu þátttöku í klínísku rannsóknunum vegna aukaverkana.

Í töflu 2 eru sýndar þær aukaverkanir sem greint var frá í 12 vikna klínískum rannsóknum með tíðni sem var  $\geq 1,0\%$  umfram tíðni hjá lyfleysu og þær sem sjaldan er greint frá en vitað er að tengjast rópiníróli.

Tafla 2: Aukaverkanir sem greint var frá í 12 vikna klínískum rannsóknum á fótaóeirð (rópiníról n=309, lyfleysa n=307)

<i>Geðræn vandamál</i>	
Algengar	Kvíði
Sjaldgæfar	Rugl
<i>Taugakerfi</i>	
Algengar	Yfirlið, svefnhöfugi, sundl (þ.m.t. svimi)
<i>Æðar</i>	
Sjaldgæfar	Réttstöðulágþrýstingur, lágur blóðþrýstingur
<i>Meltingarfæri</i>	
Mjög algengar	Uppköst, ógleði
Algengar	Kviðverkir
<i>Almennar aukaverkanir og ástand tengt íkomuleið</i>	
Algengar	Þreyta

Tafla 3: Aukaverkanir sem greint var frá í öðrum klínískum rannsóknum á fótaóeirð

<i>Geðræn vandamál</i>	
Sjaldgæfar	Ofskynjanir
<i>Taugakerfi</i>	
Algengar	Versnun einkenna, endurkoma einkenna snemma morguns (sjá kafla 4.4)

## Meðhöndlun aukaverkana

Íhuga skal skammtalækkun ef sjúklingar finna fyrir verulegum aukaverkunum. Ef aukaverkanir ganga til baka, má hefja stækkun skammta í áföngum að nýju. Ef þörf krefur má nota lyf gegn ógleði sem ekki eru dópamínhemlar með miðlæga verkun, s.s. domperídon.

## Önnur reynsla af rópiníróli

Rópiníról er einnig ætlað til meðferðar gegn Parkinsons-sjúkdómi. Þær aukaverkanir sem Parkinsons-sjúklingar í meðferð með rópiníróli einu sér og sem stuðningsmeðferð, í skömmtum allt að 24 mg/dag, hafa greint frá með tíðni umfram lyfleysu eru taldar upp hér fyrir neðan.

Tafla 4: Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum á Parkinsons-sjúkdómi við skammta allt að 24 mg/dag

<i>Geðræn vandamál</i>	
Algengar	Ofskynjanir, rugl
Sjaldgæfar	Aukin kynhvöt
<i>Taugakerfi</i>	
Mjög algengar	Yfirlið, hreyfitruflun (dyskinesia), svefnhöfgi
<i>Meltingarfæri</i>	
Mjög algengar	Ógleði
Algengar	Uppköst, kviðverkir, brjóstsviði
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>	
Algengar	Bjúgur á útlimum (þar með talið bjúgur á fótum)

## Upplýsingar eftir að lyfið kom á markað

Ofnæmisviðbrögð (þ. á m. ofsakláði, ofsabjúgur, útbrot, kláði).

Greint hefur verið frá geðrænum einkennum (öðrum en ofskynjunum), m.a. óráði, ranghugmyndum og væniskyki.

Árásargirni\* (tíðni ekki þekkt)

\* Árásargirni hefur verið tengd geðrofseinkennum sem og áráttueinkennum.

Geðraskanir: Dópamín vanstjórnarheilkenni (tíðni ekki þekkt).

## Röskun á stjórnun skyndihvata (tíðni ekki þekkt)

Sjúkleg spilafíkn, aukin kynhvöt, ofvirkni í kynlífi, óhófleg eyðsla eða kaupæði, lotuofát og áráttaát geta komið fram hjá sjúklingum í meðferð með dópamínörvum, þ.m.t. ADARTREL (sjá kafla 4.4 „Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun“).

## Fráhvarfsheilkenni Dópamínörva (tíðni ekki þekkt)

Meðtalið er sinnuleysi, kvíði, þunglyndi, þreyta, aukin svitamyndun og verkur. Aukaverkanir sem ekki eru hreyfivirkar geta komið fram þegar dregið er úr notkun dópamínörva eða notkun þeirra hætt, rópiníról meðtalið (sjá kafla 4.4).

Þegar um Parkinsons-sjúkdóm er að ræða tengist rópiníról svefnhöfga og hefur í sjaldgæfum tilvikum ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) verið tengt verulegum svefnhöfga að degi til og skyndilegum svefni, en þegar um fótaóeirð er að ræða koma þessi einkenni örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ).

Í kjölfar meðferðar með rópiníróli hefur sjaldan ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) verið greint frá réttstöðulágþrýstingi eða lágum blóðþrýstingi, mjög sjaldan alvarlegum.

Í örfáum tilvikum ( $< 1/10.000$ ) hefur verið greint frá truflaðri lifrarstarfsemi, einkum hækkun lifrarendsíma.

## 4.9 Ofskömmun

Einkenni ofskömmunar af völdum rópiníróls tengjast dópamínáhrifum þess. Hægt er að draga úr þessum einkennum með viðeigandi meðferð með dópamínhefjum, svo sem sefandi lyfjum (neuroleptics) eða metóklópramíði.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf sem örva dópamínviðtaka, ATC-flokkur: N04BC04.

#### Verkunarmáti

Rópiníról er dópamínörvi með byggingu ólíka D2/D3-ergotbösum sem örvar dópamínviðtaka í rákakleggja (striatal dopamine receptors).

#### Klínísk áhrif

ADARTREL skal eingöngu ávísa sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega fótaóeirð. Dæmigert er að miðlungsmikil eða alvarleg fótaóeirð komi fram með því að sjúklingarnir þjást af svefnleysi eða verulegum óþægindum í fótleggjum.

Í fjórum 12 vikna rannsóknum á verkun var sjúklingum með fótaóeirð slembiraðað í meðferð með rópiníróli eða lyfleysu og voru áhrifin á gildi á IRLS-skalanum, í 12. viku, borin saman við upphafsgildi. Meðalskammtur af rópiníróli fyrir sjúklinga með miðlungsmikil eða alvarleg einkenni var 2,0 mg/dag. Greining á niðurstöðum úr öllum fjórum 12 vikna rannsóknunum á sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega fótaóeirð sýndi að aðlagður mismunur milli meðferða frá upphafsgildi heildarstiga á IRLS-skala, í 12. viku, LOCF (Last Observation Carried Forward) hjá ITT (Intention to Treat) þýði var – 4,0 stig (95% CI -5,6, -2,4,  $p < 0,0001$ ; upphafsgildi og LOCF í 12. viku meðalgildi IRLS: rópiníról 28,4 og 13,5; lyfleysa 28,2 og 17,4).

Í 12 vikna svefnrannsókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með fótaóeirð voru rannsökuð áhrif meðferðar með rópiníróli á endurteknar fótahreyfingar í svefni.

Tölfræðilega marktækur munur kom fram á endurteknum fótahreyfingum í svefni á milli rópiníróls og lyfleysu, frá byrjun að viku 12.

Greining á niðurstöðum úr öllum fjórum 12 vikna samanburðarrannsóknunum með lyfleysu, hjá sjúklingum með miðlungsmikla eða alvarlega fótaóeirð, sýndi að sjúklingar sem voru í rópinírólmeðferð náðu marktækt meiri árangri en þeir sem fengu lyfleysu, samkvæmt Medical Outcome Study Sleep Scale (gildi á bilinu 0-100, nema tímalengd svefns).

Aðlagður mismunur milli rópiníróls og lyfleysu var eftirfarandi: svefntruflanir (-15,2, 95% CI – 19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), svefnmagn (0,7 klst., 95% CI 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), fullnægjandi svefn (18,6, 95% CI 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) og svefnhöfgi að degi til (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Langtímavirkni var metin í slembuðum, tvíblindum, klínískum, 26 vikna rannsóknum með samanburði við lyfleysu. Erfitt var að túlka heildarniðurstöður vegna þess að töluverður munur var á meðferð milli rannsóknarsetra og niðurstöður vantaði að stórum hluta. Ekki var hægt að sýna fram á að verkun í samanburði við lyfleysu héldist eftir 26 vikur.

### Rannsókn á áhrifum rópiníróls á endurskautun í hjarta

Ítarleg QT-rannsókn meðal heilbrigðra sjálfboðaliða, karla og kvenna, sem fengu 0,5, 1, 2 og 4 mg skammta af filmuhúðuðum (hraðlosandi) rópiníróltöflum einu sinni á dag, sýndi mest 3,46 millisekúndna (stakt mat) lengingu á QT-bili eftir 1 mg skammt, í samanburði við lyfleysu. Efri mörk einhliða 95% öryggismarka fyrir mestu meðaláhrif voru innan við 7,5 millisekúndur. Áhrif rópiníróls í hærri skömmtum hafa ekki verið rannsókun kerfisbundið. Þær niðurstöður sem liggja fyrir úr ítarlegri QT-rannsókn benda ekki til þess að hætta sé á lengingu QT-bils við rópinírólskammta allt að 4 mg/dag.

Í klínískum rannsóknum voru flestir sjúklingarnir af hvítum uppruna.

## **5.2 Lyfjahlvörf**

### Frásog

Aðgengi rópiníróls er um það bil 50% (36% til 57%) og  $C_{max}$  næst að meðaltali 1,5 klst. eftir inntöku. Fiturík máltíð dregur úr frásogshraða, eins og sjá má á seinkun á miðgildi  $T_{max}$  um 2,6 klukkustundir og að meðaltali 25% lækkun á  $C_{max}$ .

### Dreifing

Próteinbinding rópiníróls í plasma er lítil (10 – 40%). Í samræmi við hina miklu fitusækni rópiníróls er dreifingarrúmmálið mikið (u.þ.b. 7 l/kg).

### Umbrot

Úthreinsun rópiníróls er fyrst og fremst út fyrir tilstilli cýtókróm P450-ensímisins CYP1A2 og skiljast umbrotsefnin aðallega út með þvagi. Virkni aðalumbrotsefnisins er í mesta lagi 1/100 af virkni rópiníróls hvað varðar dópamínörvandi áhrif í dýratilraunum.

### Brotthvarf

Rópiníróll hreinsast út úr blóðrásinni með u.þ.b. 6 klukkustunda meðalhelmingunartíma brotthvarfs. Engin breyting sést á úthreinsun rópiníróls eftir inntöku staks skammts eða endurtekinnna skammta. Mikill munur á lyfjahlvörfum gildum hefur sést milli einstaklinga.

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf rópiníróls eru öll línuleg ( $C_{max}$  og AUC) við ráðlagða skammta á milli 0,25 mg og 4 mg, eftir stakan skammt og endurtekna skammta.

### Mismunandi sjúklingahópar

Úthreinsun rópiníróls eftir inntöku er skert um u.þ.b. 15% hjá öldruðum sjúklingum (65 ára og eldri) samanborið við yngri sjúklinga. Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum.

### Skert nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun á milli 30 og 50 ml/mín.), koma ekki fram neinar breytingar á lyfjahlvörfum rópiníróls.

Hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi, sem fara reglulega í blóðskilun, er úthreinsun rópiníróls eftir inntöku skert um u.þ.b. 30%. Úthreinsun eftir inntöku, fyrir umbrotsefnin SKF-104557 og SKF-89124 var einnig skert, um u.þ.b. 80% og 60% fyrir hvort um sig. Ráðlagður hámarksskammtur takmarkast því við 3 mg/dag hjá þessum sjúklingum með fótáóeirð (sjá kafla 4.2).



## Börn

Takmarkaðar upplýsingar um lyfjahvörf, sem fengust hjá unglingum (12-17 ára, n=9), sýndu að almenn útsetning eftir staka skammta af 0,125 mg og 0,25 mg, var sambærileg og sást hjá fullorðnum (sjá einnig kafla 4.2 undir „Börn og unglingar“).

## Meðganga

Reiknað er með að lífeðlisfræðilegar breytingar á meðgöngu (þ.m.t. minnkuð CYP1A2 virkni) muni smám saman leiða til aukinnar almennrar útsetningar fyrir rópiníróli hjá móður (nær u.þ.b. 2-faldri útsetningu á síðasta þriðjungi meðgöngu, á grundvelli lífeðlisfræðilegs lyfjavarfalíkans).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Eiturverkanir

Eiturverkanir fylgja í meginatriðum lyfjafræðilegum eiginleikum rópiníróls: breytingar á hegðun, lækun prolaktíns í blóði, lækkaður blóðþrýstingur, hægari hjartsláttur, augnalokasig og munnvatnsrennsli. Einungis í albínóarottum, kom fram hrörnun á sjónu við langtímarannsókn á hæstu skömmtunum (50 mg/kg/dag), sem tengdist líklega aukinni útsetningu fyrir ljósi.

#### Eiturverkun á erfðavísa

Eiturverkana á erfðavísa varð ekki vart við hefðbundnar prófanir *in vitro* og *in vivo*.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Í tveggja ára rannsóknnum á músum og rottum, við skammta allt upp í 50 mg/kg/dag, sáust ekki merki um krabbameinsvaldandi áhrif í músum. Í rottum voru einu breytingarnar sem tengdust rópiníróli, Leydigfrumuvefjastækkun og kirtilæxli í eistum vegna áhrifa rópiníróls til lækkunar á prolaktíni í blóði. Þessar breytingar eru taldar bundnar við tegundina og valda engri hættu við klíníska notkun rópiníróls.

#### Skaðleg áhrif á frjósemi

Í rannsóknnum á frjósemi hjá rottum sáust áhrif á hreiðrun vegna áhrifa rópiníróls til lækkunar á prolaktíni. Hjá mönnum er prolaktín ekki nauðsynlegt fyrir hreiðrun hjá konum.

Ungafullum rottum var gefið rópiníróli í skömmtun sem höfðu eituráhrif á móðurina og leiddi það til þyngdarskerðingar hjá fósturum við 60 mg/kg/dag (meðaltals AUC hjá rottum u.þ.b. 15 sinnum hæsta AUC við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum), aukinnar tíðni fósturláta við 90 mg/kg/dag (u.þ.b. 25 sinnum hæsta AUC við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum) og vansköpunar á útlimum við 150 mg/kg/dag (u.þ.b. 40 sinnum hæsta AUC við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum). Engin vanskapandi áhrif komu fram hjá rottum við 120 mg/kg/dag (u.þ.b. 30 sinnum hæsta AUC við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum) og engin vísbending um áhrif á myndun líffæra (organogenesis) hjá kanínum þegar lyfið var gefið eitt og sér 20 mg/kg (60 sinnum meðaltals  $C_{max}$  hjá mönnum við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum). Hins vegar leiddi rópiníróli 10 mg/kg (30 sinnum meðaltals  $C_{max}$  hjá mönnum við ráðlagða hámarksskammta hjá mönnum) gefið kanínum ásamt L-dópa til inntöku til herra nýgengi og alvarleika vansköpunar á fingrum og tám (digit malformation) en þegar L-dópa er gefið eitt og sér.

#### Líflyfjafræðilegt öryggi

Rannsóknir *in vitro* hafa sýnt að rópiníróli hindrar hERG-miðlaða strauma.  $IC_{50}$  er a.m.k 30 sinnum hærri en sú hámarksþéttni í plasma sem vænta má hjá sjúklingum sem fá meðferð með hæsta ráðlagða skammti (4 mg/dag), sjá kafla 5.1.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

#### Töflukjarni:

Laktósaeynhýdrat  
Örkristallaður sellulósi  
Natríumkroskarmellósi  
Magnesíumsterat.

#### Filmuhúð:

0,25 mg (hvítar)  
Hýprómellósi  
Makrógól 400  
Títantvíoxíð (E171)  
Pólýsorbit 80 (E433).

0,5 mg (gular)  
Hýprómellósi  
Makrógól 400  
Títantvíoxíð (E171)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Rautt járnnoxíð (E172)  
Álindígókarmín (E132).

2 mg (bleikar)  
Hýprómellósi  
Makrógól 400  
Títantvíoxíð (E171)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Rautt járnnoxíð (E172).

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

2 ár.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum.

Geymsluskilyrði eftir að pakkning lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

PVC/PE/PVdC-ál/pappír-þynnupakkning með barnaöryggi.

0,25 mg: 12 töflur í pakkningu.

0,5 mg: 84 töflur í pakkningu.

2 mg: 28 töflur í pakkingu.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

*Leyfi til samhlíða innflutnings og merkingar:*

Lyfjaver ehf., Suðurlandsbraut 22, 108 Reykjavík.

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

0,25 mg: IS/1/20/084/01/SA

0,5 mg: IS/1/20/084/02/SA

2 mg: IS/1/20/084/03/SA

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. september 2020.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

24. september 2020.