

Requip Depot

M R F

GlaxoSmithKline

Depottablett 4 mg

(Ljusbruna kapselformade depottabletter, 6,9 x 12,6 mm, märkta GS på enda sidan och WXG på andra sidan.)

Dopaminagonist

Aktiv substans:

Ropinirol

ATC-kod:

N04BC04

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Requip Depot depottablett 2 mg, 4 mg och 8 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2024-02-02

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).

Kontraindikationer

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

Dosering

Oral användning

Vuxna

Individuell dosering. Dosen bör titreras med hänsyn till effekt och tolerans. Requip Depot depottabletter ska tas en gång dagligen vid samma tidpunkt varje dag. Depottabletten kan tas med eller utan mat (se avsnitt Farmakokinetik).

Requip Depot depottabletter ska sväljas hela och får inte tuggas, krossas eller delas.

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.

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

Underhållsdos

Patienter ska stå på 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 dositering igen (se ovan).

När Requip Depot depottabletter ges som tilläggsterapi till levodopa kan dosen av levodopa gradvis minskas i förhållande till svar på kliniska symtom. I kliniska prövningar minskades dosen av levodopa gradvis med ca 30 % hos patienter med Requip Depot depottabletter som tilläggsterapi. Vid avancerad Parkinsons sjukdom kan dyskinesi uppträda vid kombinationsbehandling med levodopa under den initiala titreringen av Requip Depot depottabletter.

Kliniska studier har visat att en minskning av levodopadosen kan förbättra symtomen av dyskinesi (se avsnitt Biverkningar).

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 Varningar och försiktighet).

Övergång från Requip filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till Requip Depot depottabletter

Patienter kan övergå direkt från Requip filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till Requip Depot depottabletter. Dosen av Requip Depot depottabletter ska baseras på den totala dagliga dosen Requip filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter som patienten tog. Tabellen nedan visar den rekommenderade dosen Requip Depot depottabletter för patienter som övergår från Requip filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter:

Övergång från Requip filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter till Requip Depot depottabletter

Requip filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter	Requip Depot depottabletter
Total daglig dos (mg)	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 Requip Depot depottabletter kan dosen justeras beroende på det terapeutiska svaret (se ovan: "Initial titrering" och "Underhållsdos").

Barn och ungdomar

Requip Depot depottabletter rekommenderas inte till barn under 18 år beroende på brist på data avseende säkerhet och effekt.

Äldre

Patienter 65 år eller äldre har en reducerad utsöndring av ropinirol med ungefär 15 %. Även om en dosjustering inte krävs ska ropiniroidosen titreras individuellt, under noggrann övervakning av

tolerabiliteten, tills optimalt kliniskt svar ha uppnåtts. Hos patienter 75 år eller äldre kan man överväga långsammare titrering vid initieringen av behandlingen.

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Varningar och försiktighet

Somnolens och episoder av plötsliga sömnattacker

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 (se avsnitt Biverkningar). 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 bör övervägas.

Psykiska eller psykotiska störningar

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

Störd 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 Requip Depot. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Mani

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

Malignt neuroleptikasyndrom

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

Snabb gastrointestinal passage

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

Hypotension

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

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (DAWS)

DAWS har rapporterats med dopaminagonister, inklusive ropinirol (se avsnitt Biverkningar). Vid utsättning av behandling hos patienter med Parkinsons sjukdom ska ropinirol trappas ned (se avsnitt Dosering). Begränsade data tyder på att patienter med störd impulskontroll och de som får hög daglig dos och/eller höga kumulativa doser av dopaminagonister kan löpa större risk att utveckla DAWS. Utsättningssymtom kan inkludera apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta och svarar inte på levodopa. Innan ropinirol trappas ned och sätts ut ska patienterna informeras om

potentiella utsättningssymtom. Patienterna ska följas noga under nedtrappning och utsättning. Vid svåra och/eller ihållande utsättningssymtom kan tillfällig återinsättning av ropinirol vid den lägsta effektiva dosen övervägas.

Hallucinationer:

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

Hjälpämnen

Laktos

Detta läkemedel innehåller också laktos.

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

Färgämnet para-orange

Enbart 4 mg depottabletter: Requip Depot 4 mg depottabletter innehåller azofärgämnet para-orange FCF (E 110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

Natrium

Varje Requip Depot depottablett (2, 4 och 8 mg) innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfri".

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 Requip Depot påbörjas på vanligt sätt. När hormonell substitutionsterapi avbryts eller påbörjas under behandling med Requip Depot kan det bli nödvändigt att justera doseringen av Requip Depot beroende på det kliniska svaret.

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

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

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

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

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med ropinirol saknas. Ropinirolhalterna kan öka gradvis under graviditeten (se avsnitt Farmakokinetik).

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). 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 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 hos ammande mödrar, eftersom det kan hämma laktationen.

Fertilitet

Det finns inga data på effekterna av ropinirol på fertilitet hos människor. I fertilitetsstudier på honråttor sågs effekter vid implantation, men inga effekter sågs på hanråttor (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Patienter som behandlas med Requip Depot 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 Varningar och försiktighet).

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 ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inga kända (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 Requip Depot depottabletter eller filmdragerade tabletter vid doser upp till 24 mg/dag eller från rapporter efter marknadsintroduktion.

	<u>Monoterapi</u>	<u>Tilläggsbehandling</u>
<i>Immunsystemet</i>		
Ingen känd frekvens	Hypersensitivitetsreaktioner (inklusive urtikaria, angioödem, utslag och pruritus)	
<i>Psykiska störningar</i>		
Vanliga	Hallucinationer	
		Förvirring
Mindre vanliga	Psykotiska reaktioner (andra än hallucinationer) innefattande delirium, vanföreställningar, paranoia	
Ingen känd frekvens	Störd impulskontroll: patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister och/eller andra dopaminerga behandlingar såsom Requip D depot tillsammans med levodopa. (Se avsnitt Varningar och försiktighet)	
	Mani (Se avsnitt Varningar och försiktighet)	
	Aggression*	
	Dopamin dysreglering syndrom	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		
Mycket vanliga	Sömnighet	Sömnighet**

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

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

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

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

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

***** Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive ropinirol (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Studie av ropinirols effekt på hjärtats repolarisering

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

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

Farmakokinetik

Absorption

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

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

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

Distribution

Plasmaproteinbindningen av ropinirol är låg (10–40 %). I enlighet med dess höga lipofilitet har ropinirol en stor distributionsvolym (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 tillförsel. Stora interindividuella variationer i de farmakokinetiska parametrarna har observerats. Efter steady-state-tillförsel av ropinirol depottabletter var den interindividuella variabiliteten för $C_{\max}$ mellan 30 % och 55 % och för AUC mellan 40 % och 70 %.

Njurfunktionsnedsättning

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

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

Graviditet

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

Prekliniska uppgifter

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 minskad fostervikt vid 60 mg/kg/dag (genomsnittlig AUC hos råttor ungefär 2 gånger den högsta AUC vid maximal rekommenderad humandos (MRHD)) ökad fosterdödlighet vid 90 mg/kg/dag (ungefär 3 gånger den högsta AUC vid MRHD) och missbildningar av fingrar vid 150 mg/kg/dag (ungefär 5 gånger den högsta AUC vid MRHD). Inga teratogena effekter kunde ses hos råttor vid 120 mg/kg/dag (ungefär 4 gånger den högsta AUC vid MRHD) och ingen påverkan på organogenesen hos kanin när administrerad ensam vid 20 mg/kg (9,5 gånger den genomsnittliga humana C_{max} vid MRHD). Emellertid gav ropinirol vid 10 mg/kg (4,8 gånger den genomsnittliga humana C_{max} vid MRHD) administrerad till kaniner i kombination med oral L-dopa en högre förekomst och svårighetsgrad av missbildningar av fingrar än enbart L-dopa.

Allmän toxicitet

Toxicitetsprofilen bestäms i huvudsak av ropinirols farmakologiska aktivitet: beteendeförändringar, hypoprolaktinemi, sänkt blodtryck och hjärtfrekvens, ptos och salivation.

Hos albinoråttor har näthinne-degeneration observerats i en långtidsstudie med den högsta dosen (50 mg/kg/dag) och var förmodligen relaterad till en ökad ljusexponering.

Genotoxicitet

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

Karcinogenicitet

Två-årsstudier har utförts på mus och råttor med 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.

Säkerhetsfarmakologi

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Requip Depot 2 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 2 mg ropinirol (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 44,0 mg laktos.

Requip Depot 4 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 4 mg ropinirol (som hydroklorid).

Hjälpämnen med känd effekt

Varje tablett innehåller 41,8 mg laktos, 1,24 mg para-orange FCF (E110).

Requip Depot 8 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 8 mg ropinirol (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 37,5 mg laktos.

Förteckning över hjälpämnen

Depottablettkärnan: Hypromellos, hydrerad ricinolja, karmellosnatrium, povidon (K 29-32), maltodextrin, magnesiumstearat, laktosmonohydrat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, mannitol (E 421), gul järnoxid (E 172), glyceroldibehenat.

Requip Depot 2 mg depottabletter:

Filmdragering: OPADRY rosa OY-S-24900 (hypromellos, gul järnoxid (E 172), titandioxid (E 171), makrogol 400, röd järnoxid (E 172)).

Requip Depot 4 mg depottabletter:

Filmdragering: OPADRY ljusbrun OY-27207 (hypromellos, titandioxid (E 171), makrogol 400, para-orange FCF Aluminium Lake (E 110), indigokarmin Aluminium Lake (E 132)).

Requip Depot 8 mg depottabletter:

Filmdragering: OPADRY röd 03B25227 (hypromellos, gul järnoxid (E 172), titandioxid (E 171), svart järnoxid (E 172), makrogol 400, röd järnoxid (E 172)).

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Ropinirol

Miljörisk: Användning av ropinirol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Ropinirol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Ropinirol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 5.10 \times 10^{-4} \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 3.72 kg (total sold amount AP free base I in Sweden year 2022, data from IQVIA). Total volume of Ropinirole hydrochloride 4.24 = 3.72 Ropinirole free base. Total Ropinirole = 3.72.

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Selenastrum capricornutum):

IC50 96h (growth) = 29,300 µg/L (OECD 201) (Reference 8, 9)

NOEC = 8,800 µg/L

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 41,100 µg/L (OECD 202) (Reference 16)

Water flea (Ceriodaphnia dubia):

Chronic toxicity

NOEC 8 days (reproduction) = 3,200 µg/L (USEPA 1002) (Reference 15)

Bluegill Sunfish (Lepomis macrochirus):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) = 33,000 µg/L (OECD 203) (Reference 14)

NOEC = 3,700 µg/L

Chronic toxicity

No data

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge:

EC50 3 h (inhibition) = 500,000 µg/L @ 3 hrs (OECD 209)
(Reference 11)

$PNEC = 3,200/50 = 64 \text{ µg/L}$

PNEC (µg/L) = lowest NOEC/50, where 50 is the assessment factor applied for two long-term NOECs. NOEC for ceriodaphnia (= 3,200 µg/L) has been used for this calculation since it is the lowest value from all species tested.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 5.10 \times 10^{-4} / 64 = 7.97 \times 10^{-6}$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$
which justifies the phrase “Use of ropinirole has been considered to result in insignificant environmental risk.”

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

No data

Inherent degradability:

< 10% degradation in 28 days (TAD 3.11). (Reference 12-13)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

50% degradation @25°C in 163 days (pH 7.4) (TAD 3.09).
(Reference 10)

Photolysis:

50% degradation in 433-13,700 days (TAD 3.10). (Reference 10)

Justification of chosen degradation phrase:

Ropinirole is not considered readily or inherently degradable in microbial degradation tests. However, in alga toxicity and degradation tests the material has been shown to be degraded by green alga with a measured half-life of 8.2 days. The material may not be degraded in wastewater treatment but is expected to be degraded in surface water by alga (Reference 3-9). However, the relevant degradation products have not been identified and ecotoxicity has not been characterised. The phrase “Ropinirole is potentially persistent” is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Dow = 0.07 at pH 6.9 (TAD 3.02). (Reference 10)

Log Dow at pH 4.9 = -0.93

Log Dow at pH 6.9 = 0.07

Log Dow at pH 9.1 = 2.08

Log Dow at pH 11.5 = 2.13

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Ropinirole is primarily cleared by the cytochrome P450 enzyme, CYP1A2, and its metabolites are mainly excreted in the urine. The major metabolite is at least 100 times less potent than ropinirole in animal models of dopaminergic function.

Ropinirole is cleared from the systemic circulation with an average elimination half-life of approximately 6 hours. The increase in systemic exposure (C_{max} and AUC) to ropinirole is approximately proportional over the therapeutic dose range. No change in the oral clearance of ropinirole is observed following single and repeated oral administration. Wide inter-individual variability in the pharmacokinetic parameters has been observed (Reference 2).

Please, also see Safety data sheets on
<http://www.msds-gsk.com/ExtMSDSlist.asp>.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.

2. Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Requip (Ropinirole hydrochloride) Tablets. GlaxoSmithKline, February 2013.
3. Thies.F., Grimme,H.; *Pestic. Sci.* 1996, 337-346.
4. Megharar,M., *et al*; *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 1994, 53:292-297.
5. Lee, R.F.; Valkirs, A. O., Seligman, P.F., *Environ. Sci. Technol.* 1989, Vol.23, No. 12, 1515-1518.
6. Venkataramani, E.S., *et al*, 1994, 745(Biochemical Engineering VIII), 51-60.
7. Warshawsky, D., *et al*, *Chemico-Biological Interactions* 1995, 97, 131-148.
8. Orvos D and Hsu L SKF-101468A (Ropinirole HCl): Acute Algal Toxicity. Report No. ERL9513. SmithKline Beecham, August 1995.
9. Orvos D and Hannah RE. SKF-101468A (Ropinirole HCl): Ropinirole Algal Metabolites. Report No. ERL95-008. SmithKline Beecham, August 1995.
10. Physicochemical Characterization of SK&F 101468-A, SmithKline and French Laboratories, SK&F Report CP002BA, August 1986.

- 11.** Further Physicochemical Characterization of SK&F 101468-A, SmithKline and French Laboratories, SK&F Report CW002BA, July 1987.
- 12.** SmithKline Beecham Corporate Environmental Research Laboratory study S94019M, SK&F 101468: Continuous Activated Sludge (SCAS) Biodegradation.
- 13.** SmithKline Beecham Corporate Environmental Research Laboratory study S94022M, SK&F 101468: Continuous Activated Sludge (SCAS) Biodegradation.
- 14.** SK&F 101468-A (Ropinirole HCl): A 96-hour Static Acute Toxicity Test with the Bluegill Sunfish, report # 374A-101, Wildlife International Ltd, 1995.
- 15.** Goodband TJ and Hill JWF. Ropinirole HCl: Daphnid, Ceriodaphnia dubia Survival and Reproduction Test. Report No. 1127/1211. Safepharma Laboratories Limited, January 2007.
- 16.** Material Safety Data Sheet for Requip Tablets. SDS number 2943. GlaxoSmithKline plc, July 2008.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

2 mg: 2 år.

4 mg och 8 mg tabletter: 3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depottablett.

Requip Depot 2 mg depottabletter:

Rosa, kapselformad, filmdragerad, märkt "GS" på ena sidan och "3V2" på den andra.

Requip Depot 4 mg depottabletter:

Ljusbrun, kapselformad, filmdragerad, märkt "GS" på ena sidan och "WXG" på den andra.

Requip Depot 8 mg depottabletter:

Röd, kapselformad, filmdragerad, märkt "GS" på ena sidan och "5CC" på den andra.

Förpackningsinformation

Depottablett 2 mg Rosa kapselformade depottabletter, 6,9 x 12,6 mm, märkta GS på ena sidan och 3V2 på andra sidan.

84 tablett(er) blister, 460:75, F

28 tablett(er) blister, *tillhandahålls ej*

Depottablett 4 mg Ljusbruna kapselformade depottabletter, 6,9 x 12,6 mm, märkta GS på ena sidan och WXG på andra sidan.

84 tablett(er) blister, 942:91, F

Depottablett 8 mg Röda kapselformade depottabletter, 6,9 x 12,6

mm, märkta GS på enda sidan och 5CC på andra sidan.
84 tablett(er) blister, 881:25, F