

ADARTREL

M R F

GlaxoSmithKline

Filmdragerad tablett 0,25 mg

(Vita femkantiga tabletter, 7,5 x 7,5 mm, märkt med "SB" på ena sidan och "4890" på den andra)

Läkemedel mot Restless Legs Syndrom

Aktiv substans:

Ropinirol

ATC-kod:

N04BC04

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

ADARTREL filmdragerad tablett 0,25 mg, 0,5 mg och 2 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2024-02-02.

Indikationer

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

Kontraindikationer

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

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

Gravt nedsatt leverfunktion.

Dosering

Oral användning.

Vuxna

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

Behandlingsstart (vecka 1)

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

Doseringsschema (vecka 2 och framåt)

Efter behandlingsstart bör den dagliga dosen ökas tills optimalt behandlingssvar uppnås. Den genomsnittliga dosen som användes

i kliniska prövningar till patienter med medelsvårt till svårt Restless Legs Syndrom var 2 mg en gång dagligen.

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

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

Tabell 1: Dostitrering

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

* För att uppnå optimal förbättring hos vissa patienter

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

Vid övergång från behandling med en annan dopaminagonist till ropinirol ska marknadsinnehavarens rekommendationer beträffande utsättning följas, innan behandling med ropinirol påbörjas.

I likhet med andra dopaminagonister ska ropinirol utsättas gradvis genom att minska den dagliga dosen under en veckas tid (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Barn och ungdomar

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

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Ytterligare upptrappningar ska baseras på tolerabilitet och effekt. Den rekommenderade maximala dosen av Adartrel är 3 mg/dag hos patienter som får regelbunden hemodialys. Kompletterande doser efter hemodialys krävs inte (se avsnitt 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

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

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

Somnolens och episoder av plötsliga sömnattacker

Vid Parkinsons sjukdom har behandling med ropinirol i mindre vanliga fall varit förenad med somnolens och plötsliga sömnattacker (se avsnitt Biverkningar), vid Restless Legs Syndrom är sistnämnda fenomen emellertid mycket sällsynt. Patienter måste informeras om detta fenomen och rådas att iaktta försiktighet vid framförandet av fordon eller hantering av maskiner under behandling med ropinirol. Patienter som upplevt sömnighet och/eller plötsliga sömnattacker måste avstå från att framföra fordon och hantera maskiner. Dosminskning eller avbrytande av behandlingen bör övervägas.

Psykotiska störningar

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

Maligt neuroleptikasyndrom

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

Hypotension

På grund av risken för hypotension ska försiktighet iakttas vid behandling av patienter med allvarlig kardiovaskulär sjukdom (i synnerhet koronarinsufficiens).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (DAWS)

DAWS har rapporterats med dopaminagonister, inklusive ropinirol (se avsnitt Biverkningar). Vid utsättning av behandling hos patienter med Restless Legs Syndrom 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.

Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion

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

Hjälpämnen

Laktos

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

Natrium

Varje ADARTREL filmdragerad tablett (0,25, 0,5 och 2 mg-tabletter) innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfri".

Interaktioner

Ropinirol metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450-isoenzymet CYP 1A2. En farmakokinetisk studie (med ropinirol 2 mg tre gånger dagligen) visade att ciprofloxacin ökade C_{max} och AUC för ropinirol med 60% respektive 84%, med potentiell risk för biverkningar. Hos patienter som behandlas med ropinirol kan dosen därför behöva justeras då läkemedel som hämmar CYP 1A2, t ex ciprofloxacin, enoxacin eller fluvoxamin, läggs till eller avslutas.

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

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

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

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

Ingen farmakokinetisk interaktion har observerats mellan ropinirol och domperidon (ett läkemedel för behandling av illamående och kräkningar), varför någon dosjustering inte behöver göras för något av dessa läkemedel. Domperidon motverkar ropinirols dopaminerga verkan perifert, passerar inte över blod-hjärnbarriären och kan därför ha ett värde som antiemetikum till patienter som behandlas med centralt verkande dopaminagonister.

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

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

Graviditet

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

Djurförsök har påvisat reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Då den potentiella risken för människa är okänd rekommenderas att ropinirol inte används under graviditet såvida inte den potentiella nyttan för patienten överväger den eventuella risken för fostret.

Amning

Ropinirol och dess metaboliter har visat sig överföras till mjölken hos diande råttor. Det är okänt om ropinirol och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas.

Ropinirol bör inte användas vid amning eftersom det kan hämma laktation.

Fertilitet

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

Trafik

Patienter som behandlas med ropinirol och som drabbas av hallucinationer, 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 Varningar och försiktighet).

Biverkningar

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

Biverkningar anges inom varje frekvensområde efter avtagande allvarlighetsgrad.

Användning av ropinirol vid Restless Legs Syndrom

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

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

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

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

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

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

Mindre vanliga:	hicka
-----------------	-------

Handläggning vid biverkningar:

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

Övriga erfarenheter av ropinirol:

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

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

<i>Psykiska störningar</i>	
Vanliga:	hallucinationer, konfusion
Mindre vanliga:	ökad libido
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Mycket vanliga:	synkope, dyskinesi, somnolens
<i>Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar</i>	
Mindre vanliga	hicka
<i>Mag-tarmkanalen</i>	
Mycket vanliga:	illamående
Vanliga:	kräkningar, buksmärta, halsbränna
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	

Vanliga:	perifert ödem (inklusive ödem i benen)
----------	--

Rapporter efter marknadsgodkännande

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

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

Aggression (ingen känd frekvens): aggression har förknippats med psykotiska reaktioner såväl som tvångssymtom.

Dopamin dysreglering syndrom (ingen känd frekvens).

Mani (ingen känd frekvens) (Se avsnitt Varningar och försiktighet).

Störd impulskontroll (ingen känd frekvens): patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom Adartrel. (Se avsnitt Varningar och försiktighet).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (ingen känd frekvens): omfattar apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta. Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive ropinirol (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Spontan penil erektion (ingen känd frekvens).

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

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

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

Klinisk effekt

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

I fyra 12-veckors effektstudier randomiserades patienter med Restless Legs Syndrom till ropinirol eller placebo och effekterna på IRLS-skalan vid vecka 12 jämfördes med baslinjevärdet.

Medeldosen av ropinirol för patienter med medelsvåra till svåra besvär var 2,0 mg/dygn. I en kombinerad analys av data från patienter med medelsvårt till svårt Restless Legs Syndrom i de fyra 12-veckorsstudierna var den justerade skillnaden i totalpoäng på IRLS-skalan från baslinjen till vecka 12 (last observation carried forward, LOCF, intention to treat population) -4,0 poäng (95 % CI -5,6, -2,4, $p < 0,0001$). IRLS medelpoäng vid baslinjen respektive vid vecka 12 (LOCF) var 28,4 respektive 13,5 för ropinirol och 28,2 respektive 17,4 för placebo.

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

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

Långtidseffekten har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie på 26 veckor. De övergripande resultaten var svårtolkade på grund av behandlingsinteraktioner på studiecentrena och en stor andel saknade uppgifter. Ingen kvarvarande effekt kunde visas vid 26 veckor jämfört med placebo.

Studie av ropinirols effekt på hjärtats repolarisering

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

Tillgängliga kliniska data från en ingående QT-studie tyder inte på någon risk för QT-förlängning vid ropinirol-doser upp till 4 mg/dag.

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

Farmakokinetik

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

Ropinirol bryts huvudsakligen ner av cytokrom P-450 enzymet CYP1A2 och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen i urinen. Huvudmetaboliten är åtminstone 100 gånger mindre potent än ropinirol vad beträffar den dopaminerga aktiviteten testad i djurmodeller.

Eliminering

Ropinirol elimineras från den systemiska cirkulationen med en genomsnittlig halveringstid på omkring 6 timmar. Ingen förändring

av oralt clearance för ropinirol har observerats efter enstaka och upprepade oral tillförsel. Stora interindividuella variationer i de farmakokinetiska parametrarna har observerats.

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Särskilda patientgrupper

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

Njurfunktionsnedsättning

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

Hos patienter med njursjukdom i slutstadiet som får regelbunden hemodialys, är oralt clearance av ropinirol reducerat med ungefär 30 %. Oralt clearance av metaboliterna SKF-104557 och SKF-89124 var också reducerat med ungefär 80 % respektive 60 %. Därför är den rekommenderade maximala dosen begränsad till 3 mg/dag hos dessa patienter med RLS (se avsnitt Dosering).

Pediatrik population

Begränsade farmakokinetiska data som erhållits hos ungdomar (12-17 år, n = 9) visade att den systemiska exponeringen efter

engångsdoser på 0,125 mg och 0,25 mg liknade den som observerats hos vuxna (se även avsnitt Dosering, stycket "Barn och ungdomar").

Graviditet

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

Prekliniska uppgifter

Allmän toxicitet

Toxicitetsprofilen bestäms i princip av ropinirols farmakologiska effekt: beteendeförändringar, hypoprolaktinemi, sänkt blodtryck och hjärtfrekvens, ptos och salivation. Hos endast albinoråtta har näthinne-degeneration observerats i en långtidsstudie med den högsta dosen (50 mg/kg). Näthinne-degenerationen kan troligen vara relaterad till ökad ljusexponering.

Genotoxicitet

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

Karcinogenicitet

Två-årsstudier har utförts på mus och råtta vid 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.

Reproduktionstoxicitet

I fertilitetsstudier på honråttor sågs effekter vid implantation på grund av ropinirols prolaktinsänkande effekt. Det bör noteras att prolaktin inte är nödvändig för implantation hos människa.

Administrering av ropinirol till dräktiga råttor i doser som var toxiska för modern resulterade i reducerad fostervikt vid 60 mg/kg/dag (genomsnittlig AUC hos råttor ca 15 gånger den högsta AUC vid maximal rekommenderad humandos (MRHD)), ökad fosterdödlighet vid 90 mg/kg/dag (ca 25 gånger den högsta AUC vid MRHD) och missbildningar av fingrar vid 150 mg/kg/dag (ca 40 gånger den högsta AUC vid MRHD). Inga teratogena effekter sågs hos råttor vid 120 mg/kg/dag (ca 30 gånger den högsta AUC vid MRHD) och inga indikationer på påverkan av organogenesen hos kanin när administrerad ensam vid 20 mg/kg (60 gånger den genomsnittliga humana $C_{\max}$ vid MRHD). Emellertid gav ropinirol vid 10 mg/kg (30 gånger den genomsnittliga humana $C_{\max}$ vid MRHD) administrerad till kaniner i kombination med oral L-dopa en högre förekomst och svårighetsgrad av missbildningar av fingrar än enbart L-dopa.

Biverkningsfarmakologi

In vitro-studier har visat att ropinirol hämmar hERG-medierade strömmar. IC_{50} är minst 30-faldigt högre än den förväntade

maximala plasmakoncentrationen hos patienter behandlade med den högsta rekommenderade dosen (4 mg/dag), se avsnitt Farmakodynamik.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,25 mg ropinirol (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 45,3 mg laktos (som monohydrat)

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,5 mg ropinirol (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 45,0 mg laktos (som monohydrat)

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg ropinirol (som hydroklorid).

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 44,6 mg laktos (som monohydrat)

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat.

Filmdragering:

Hypromellos

Makrogol 400

0,25 mg:

Titandioxid (E171)

Polysorbat 80 (E433)

0,5 mg:

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

Indigokarminaluminiumlack (E132)

2 mg:

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

Röd järnoxid (E172)

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. Safeparm 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 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 0,25 mg Vita femkantiga tabletter, 7,5 x 7,5 mm, märkt med "SB" på ena sidan och "4890" på den andra
12 tablett(er) blister, 60:82, F

Filmdragerad tablett 0,5 mg Gula femkantiga tabletter, 7,5 x 7,5 mm, märkt med "SB" på ena sidan och "4891" på den andra.
2 x 14 tablett(er) blister, 100:02, F

Filmdragerad tablett 2 mg Rosa femkantiga tabletter, 7,5 x 7,5 mm, märkt med "SB" på ena sidan och "4893" på den andra.
6 x 14 tablett(er) blister, 335:05, F

2 x 14 tablett(er) blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*