

Requip®

MR F_f

GlaxoSmithKline

Filmdragerad tablett 5 mg

(Blå, femkantig, 7,5 x 7,5 mm, med fasad kant märkt SB på ena sidan och 4894 på andra.)

Medel mot Parkinsons sjukdom, dopaminagonist

Aktiv substans:

Ropinirol

ATC-kod:

N04BC04

Läkemedel från GlaxoSmithKline omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Requip® filmdragerad tablett 0,25 mg, 1 mg, 2 mg och 5 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-07-06.

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 det aktiva innehållsämnet 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 ska tas tre gånger dagligen helst i samband med måltid för att minska risken för gastrointestinala besvär.

Behandlingsstart

Initialdosen av ropinirol är 0,25 mg tre gånger dagligen i en vecka. Därefter ökas dosen av ropinirol stegvis med 0,25 mg tre gånger dagligen enligt nedanstående behandlingsschema:

	Vecka			
	1	2	3	4

Dosenhet (mg) av ropinirol	0,25	0,5	0,75	1,0
Total dygnsdos (mg) av ropinirol	0,75	1,5	2,25	3,0

Underhållsdos

Efter den initiala dostitreringen kan dosen av ropinirol ökas per vecka med 0,5 till 1 mg tre gånger dagligen (1,5-3 mg/dag).

Terapeutisk effekt kan förväntas vid 3-9 mg/dag av ropinirol. Om fullgod symtomkontroll inte uppnås, eller inte kan upprätthållas, efter den initiala dostitreringen enligt ovan, kan dosen av ropinirol ökas upp till 24 mg/dag.

Högre doser än 24 mg/dag av ropinirol har inte undersökts.

Om behandlingen avbryts i en dag eller mer ska man överväga att påbörja dostitrering igen (se ovan).

När Requip 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 20 % hos patienter behandlade med Requip som tilläggsterapi. Hos patienter med avancerad Parkinsons sjukdom som får ropinirol i kombination med levodopa 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 Biverkningar).

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

I likhet med andra dopaminagonister ska Requip utsättas gradvis genom att minska antalet doser per dag över en veckas tid (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Barn och ungdomar

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

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 har uppnåtts.

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 ska vara 0,25 mg tre gånger dagligen. Ytterligare upptrappningar ska baseras på tolerabilitet och effekt. Den rekommenderade maximala dosen av Requip 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 i mindre vanliga fall.

Patienter måste informeras om detta och rådas att iaktta försiktighet vid framförandet av fordon eller hantering av maskiner under behandling med ropinirol. Patienter som upplevt sömnighet och/eller plötsliga sömnattacker måste avstå från att framföra fordon och hantera maskiner. Dosminskning eller avbrytande av behandlingen bör övervägas.

Psyksiska eller psykotiska störningar

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

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll 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. 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 impuls kontroll hos patienter som behandlas med Requip. 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).

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 impuls kontroll 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.

Natrium

Varje REQUIP filmdragerad tablett (0,25, 1, 2 och 5 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 effekten 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 påbörjas på vanligt sätt. När hormonell substitutionsterapi avbryts eller påbörjas under behandling med Requip kan det bli nödvändigt att justera doseringen av Requip beroende på det kliniska svaret.

Ropinirol metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450-enzymet CYP1A2. En farmakokinetisk studie (med en ropiniroidos 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 (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 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 även avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

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.

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: hypersensitivitetsreaktioner (inklusive urtikaria, angioödem, utslag och pruritus).

Psykiska störningar

Vanliga: hallucinationer.

Mindre vanliga: psykotiska reaktioner (andra än hallucinationer) innefattande delirium, vanföreställning, paranoia.

Ingen känd frekvens: aggression*, dopamin dysreglering syndrom, mani (se avsnitt Varningar och försiktighet), störd impuls kontroll** (se avsnitt Varningar och försiktighet.).

*Aggression har förknippats med psykotiska reaktioner såväl som tvångssymtom.

**Störd impuls kontroll: 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. (Se avsnitt Varningar och försiktighet).

Vid kombinationsbehandling:

Vanliga: förvirring.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: sömnighet.

Vanliga: yrsel (inklusive vertigo).

Mindre vanliga: plötsliga sömnattacker, uttalad sömnighet dagtid.

Ropinirol har satts i samband med sömnighet och har i mindre vanliga fall givit upphov till uttalad sömnighet dagtid och plötsliga sömnattacker.

Vid monoterapi:

Mycket vanliga: synkope.

Vid kombinationsbehandling:

Mycket vanliga: dyskinesi. 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)

Blodkärl

Mindre vanliga: postural hypotension, hypotension.

Postural hypotension eller hypotension är sällan allvarlig.

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

Mindre vanliga: hicka.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående.

Vanliga: halsbränna.

Vid monoterapi:

Vanliga: kräkningar, buksmärtor.

Lever och gallvägar

Ingen känd frekvens: leverpåverkan, framförallt förhöjda leverenzymvärden.

Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst

Ingen känd frekvens: spontan penil erektion.

Allmänna symtom

Vid monoterapi

Vanliga: perifera ödem (inklusive ödem i benen).
Inga kända:

utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist:
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 ropinirolöverdosering 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 karakteriserar Parkinsons sjukdom genom att stimulera striatala dopaminreceptorer.

Ropinirol verkar på hypotalamus och hypofysen för att hämma prolaktinutsöndringen.

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. 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 %). Den perorala absorptionen av ropinirol filmdragerade (omedelbar frisättning) tabletter är snabb och mediantiden för maximal plasmakoncentration för ropinirol uppnås 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 utsöndras huvudsakligen i urinen. Huvudmetaboliten är åtminstone 100 gånger mindre potent än ropinirol vad beträffar den dopaminerga aktiviteten testat i djurmodeller.

Elimination

Ropinirol elimineras från den systemiska cirkulationen med en genomsnittlig halveringstid på omkring 6 timmar. Ökningen av systemiska exponeringen ($C_{\max}$ och AUC) för ropinirol är ungefär proportionell över det terapeutiska doseringsintervallet. Ingen förändring av oralt clearance för ropinirol har observerats efter enstaka och upprepade oral tillförsel. Stora interindividuella variationer i de farmakokinetiska parametrarna har observerats.

Njurfunktionsnedsättning

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

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 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 vid 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 råtta med doser upp till 50 mg/kg/dag. I studien på mus visade ropinirol ingen karcinogen effekt. De enda ropinirolrelaterade skadorna på råtta var Leydig-cellhyperplasi och testikeladenom orsakade av ropinirols prolaktinhämmande effekt. Dessa skador är att betrakta som artspecifika fenomen och utgör ingen risk vid klinisk användning på människa.

Säkerhetsfarmakologi

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Requip 0,25 mg filmdragerad tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 0,25 mg ropinirol som ropinirolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 45,3 mg laktos.

Requip 1 mg filmdragerad tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 1 mg ropinirol som ropinirolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 44,9 mg laktos.

Requip 2 mg filmdragerad tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 2 mg ropinirol som ropinirolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 44,6 mg laktos.

Requip 5 mg filmdragerad tablett:

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg ropinirol som ropinirolhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 43,7 mg laktos.

Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan innehåller:

laktosmonohydrat,
mikrokristallin cellulosa,
kroskarmellosnatrium,
magnesiumstearat.

Filmdragering:

Requip 0,25 mg filmdragerade tabletter:

hypromellos,
makrogol 400,
titandioxid (E171),
polysorbat 80 (E433).

Requip 1 mg filmdragerade tabletter:

hypromellos,
makrogol 400,

titandioxid (E171),
gul järnoxid (E172),
indigokarminaluminium (E132).

Requip 2 mg filmdragerade tabletter:

hypromellos,
makrogol 400,
titandioxid (E171),
gul järnoxid (E172),
röd järnoxid (E172).

Requip 5 mg filmdragerade tabletter:

hypromellos,
makrogol 400,
titandioxid (E171),
indigokarminaluminium (E132),
polysorbat 80 (E433).

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 µg/L

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

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$\text{PEC/PNEC} = 5.10 \times 10^{-4} / 64 = 7.97 \times 10^{-6}$, i.e. $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$
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 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Filmdragerad tablett.

Requip 0,25 mg filmdragerad tablett:

Vit, femkantig tablett med fasad kant märkt "SB" på ena sidan och "4890" på den andra.

Requip 1 mg filmdragerad tablett:

Grön, femkantig tablett med fasad kant märkt "SB" på ena sidan och "4892" på den andra.

Requip 2 mg filmdragerad tablett:

Rosa, femkantig tablett med fasad kant märkt "SB" på ena sidan och "4893" på den andra.

Requip 5 mg filmdragerad tablett:

Blå, femkantig tablett med fasad kant märkt "SB" på ena sidan och "4894" på den andra.

Förpackningsinformation

Filmdragerad tablett 0,25 mg Vit, femkantig, 7,5 x 7,5 mm, med fasad kant märkt SB på ena sidan och 4890 på den andra.

84 styck blister, 189:48, F

21 styck blister, *tillhandahålls ej*

210 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 1 mg Grön, femkantig, 7,5 x 7,5 mm, med fasad kant märkt SB på ena sidan och 4892 på andra.

84 styck blister, 490:20, F

21 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 2 mg Rosa, femkantig, 7,5 x 7,5 mm, med fasad kant märkt SB på ena sidan och 4893 på andra.

84 styck blister, 806:75, F

21 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Filmdragerad tablett 5 mg Blå, femkantig, 7,5 x 7,5 mm, med fasad kant märkt SB på ena sidan och 4894 på andra.

84 styck blister, 1563:30, F

21 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*