

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Requip-Modutab 2 mg, tabletten met verlengde afgifte  
Requip-Modutab 4 mg, tabletten met verlengde afgifte  
Requip-Modutab 8 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Requip-Modutab 2 mg, tabletten met verlengde afgifte:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 2 mg ropinirol (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 44,0 mg lactose.

Requip-Modutab 4 mg, tabletten met verlengde afgifte:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg ropinirol (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 41,8 mg lactose, 1,24 mg zonnegeel (E110).

Requip-Modutab 8 mg, tabletten met verlengde afgifte:

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 8 mg ropinirol (als hydrochloride).

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 37,5 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Requip-Modutab 2 mg, tabletten met verlengde afgifte:

Roze, capsulevormige tablet, filmomhuld met de markering "GS" op de ene en "3V2" op de andere zijde.

Requip-Modutab 4 mg, tabletten met verlengde afgifte:

Lichtbruine, capsulevormige tablet, filmomhuld met de markering "GS" op de ene en "WXG" op de andere zijde.

Requip-Modutab 8 mg, tabletten met verlengde afgifte:

Rode, capsulevormige tablet, filmomhuld met de markering "GS" op de ene en "5CC" op de andere zijde.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de ziekte van Parkinson onder de volgende voorwaarden:

- Aanvangsbehandeling als monotherapie teneinde de toepassing van levodopa uit te stellen.
- In combinatie met levodopa, tijdens het verloop van de ziekte als het effect van levodopa vermindert of inconsistent wordt en fluctuaties in het therapeutisch effect optreden ("end of dose" of "on-off" type fluctuaties).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### Volwassenen

Aanbevolen wordt om de dosis op individuele basis te titreren op basis van werkzaamheid en tolerantie. Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte dienen eenmaal daags en elke dag op ongeveer hetzelfde moment te worden ingenomen. De tabletten met verlengde afgifte kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte dienen geheel te worden doorgeslikt en mogen niet worden gekauwd, gemalen of gedeeld.

#### *Aanvang van de behandeling*

De startdoserings van ropinirol tabletten met verlengde afgifte is 2 mg eenmaal daags gedurende de eerste week. Dit dient vanaf de tweede week van behandeling te worden verhoogd tot 4 mg eenmaal daags. Bij een dosering van 4 mg eenmaal daags ropinirol tabletten met verlengde afgifte kan een therapeutische respons worden verwacht.

Patiënten die de behandeling starten met een dosering van 2 mg ropinirol tabletten met verlengde afgifte per dag en die bijwerkingen ervaren die ze niet kunnen verdragen, kunnen baat hebben bij het overgaan op een behandeling met een lagere dagdosis ropinirol filmomhulde tabletten (met direct afgifte), verdeeld over drie gelijke doses.

#### *Therapeutische dosering*

Patiënten dienen ingesteld te worden op de laagste dosering ropinirol tabletten met verlengde afgifte waarmee controle van de symptomen wordt bereikt.

Indien controle van de symptomen onvoldoende of niet blijvend is met een eenmaal daagse dosering van 4 mg ropinirol tabletten met verlengde afgifte, kan de dagelijkse dosis ropinirol tabletten met verlengde afgifte worden verhoogd met 2 mg per week of een langere intervalperiode tot een dosering van 8 mg eenmaal daags ropinirol tabletten met verlengde afgifte.

Indien controle van de symptomen onvoldoende of niet blijvend is met een eenmaal daagse dosering van 8 mg ropinirol tabletten met verlengde afgifte, kan de dagelijkse dosis worden verhoogd met 2 mg tot 4 mg in tweewekelijkse of langere intervalperiodes. De maximale dagelijkse dosering van ropinirol tabletten met verlengde afgifte is 24 mg.

Het wordt aangeraden dat patiënten het minimale aantal ropinirol tabletten met verlengde afgifte krijgen voorgeschreven om de benodigde dosering te bereiken, door het gebruik van de hoogst beschikbare tabletsterktes van ropinirol tabletten met verlengde afgifte.

Als de behandeling gedurende een dag of langer wordt onderbroken, dient een herstart met een dosistitratie overwogen te worden (zie hierboven).

Als Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte worden gebruikt als toevoeging aan levodopa, kan de dosering levodopa geleidelijk worden teruggebracht, afhankelijk van de klinische respons. In klinische onderzoeken werd de dosis levodopa geleidelijk verminderd met ca. 30% bij patiënten die tegelijkertijd Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte gebruikten. Bij Parkinson-patiënten in een vergevorderd stadium kunnen dyskinesieën optreden tijdens de aanvang van de behandeling met ropinirol in combinatie met levodopa. In klinische onderzoeken werd aangetoond dat een verlaging van de levodopa dosering dyskinesieklachten kan verminderen (zie rubriek 4.8).

Wanneer er van behandeling met een andere dopamine-agonist wordt overgegaan op behandeling met ropinirol, dienen de voorschriften van de vergunninghouder ten aanzien van het stoppen te worden opgevolgd alvorens met ropinirol te beginnen.

Zoals dat ook bij andere dopamine-agonisten het geval is, dient bij het stoppen met de behandeling met ropinirol de dagelijkse dosis gedurende één week geleidelijk te worden afgebouwd (zie rubriek 4.4).

*Overgaan van Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte) naar Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte*

Patiënten kunnen van de ene op de andere dag overgaan van Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte) op Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte. De dosering Requip-Modutab met verlengde afgifte dient te worden gebaseerd op de totale dagelijkse dosis Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte) die de patiënt innam. De tabel hieronder toont de aanbevolen dosering Requip-Modutab met verlengde afgifte voor patiënten die overstappen van Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte).

*Overgaan van Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte) naar Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte*

<b>Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte)</b>	<b>Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte</b>
<b>Totale dagelijkse dosering (mg)</b>	<b>Totale dagelijkse dosering (mg)</b>
0,75 - 2,25	2
3 - 4,5	4
6	6
7,5 - 9	8
12	12
15-18	16
21	20
24	24

Na het overgaan op Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte kan de dosering worden aangepast afhankelijk van de therapeutische respons (zie 'Aanvang van de behandeling' en 'Therapeutische dosering' hierboven).

#### Kinderen en adolescenten

Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte worden niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

#### Ouderen

De klaring van ropinirol is met ongeveer 15% verminderd bij patiënten van 65 jaar of ouder. Alhoewel een dosisaanpassing niet noodzakelijk is, moet de dosering individueel getitreerd worden, waarbij

nauwkeurig de verdraagbaarheid bewaakt wordt om tot een optimale klinische respons te komen. Voor patiënten van 75 jaar en ouder kan een langzamere titratie tijdens de aanvang van de behandeling worden overwogen.

### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min) werd geen verandering in de klaring van ropinirol waargenomen, hetgeen aangeeft dat aanpassing van de dosis bij deze groep patiënten niet noodzakelijk is.

Een onderzoek naar het gebruik van ropinirol bij patiënten die in het eindstadium van een nierziekte zijn (patiënten die hemodialyse ondergaan) heeft aangetoond dat een dosisaanpassing bij deze patiënten noodzakelijk is, op de hierna beschreven wijze. De aanbevolen startdoserings Requip-Modutab is 2 mg eenmaal daags. Verdere dosisverhogingen moeten worden gebaseerd op de verdraagbaarheid en de werkzaamheid. De aanbevolen maximale dosering Requip-Modutab bedraagt 18 mg/dag bij patiënten die regelmatig hemodialyse ondergaan. Na hemodialyse zijn geen aanvullende doseringen noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Het gebruik van ropinirol bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min) zonder regelmatige hemodialyse is niet onderzocht.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) zonder regelmatige hemodialyse.
- Leverinsufficiëntie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Slaperigheid en periodes van plotselinge slaapaanvallen

Ropinirol wordt geassocieerd met slaperigheid en het optreden van plotselinge slaapaanvallen, met name bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Plotselinge slaapaanvallen tijdens dagelijkse bezigheden zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.8), in sommige gevallen zonder het zich bewust te zijn of waarschuwingssignalen. Patiënten dienen hierover geïnformeerd te worden en hen dient geadviseerd te worden voorzichtig te zijn tijdens autorijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met ropinirol. Patiënten die last gehad hebben van slaperigheid en/of het optreden van een plotselinge slaapaanval, dienen van autorijden of het bedienen van machines af te zien. Bovendien zou een vermindering van de dosering of staken van de therapie overwogen kunnen worden.

#### Psychiatrische of psychotische stoornissen

Patiënten met ernstige psychiatrische- of psychotische stoornissen, of die in het verleden deze stoornissen hebben gehad, dienen niet te worden behandeld met dopamine-agonisten, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de risico's.

#### Impulsbeheersingsstoornissen

Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan van impulsbeheersingsstoornissen. Patiënten en zorgverleners moeten zich ervan bewust zijn dat er zich gedragssymptomen kunnen voordoen van impulsbeheersingsstoornissen. Dit betreft onder meer een ziekelijke neiging tot gokken, verhoogd libido, hypersexualiteit, dwangmatig geld uitgeven of aankopen doen, overmatig eten en dwangmatig eten. Deze symptomen kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten zoals Requip-Modutab. Een dosisreductie/geleidelijk staken moet worden overwogen als zich dergelijke symptomen ontwikkelen.

### Manie

Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan van een manie. Patiënten en verzorgers moeten zich ervan bewust zijn dat, bij patiënten die met ropinirol worden behandeld, symptomen van een manie kunnen optreden met of zonder de symptomen van impulsbeheersingsstoornissen. Een dosisreductie/geleidelijk staken moet worden overwogen als zich dergelijke symptomen ontwikkelen.

#### Neuroleptisch maligne syndroom

Na abrupt staken van dopaminerge therapie zijn symptomen gerapporteerd die lijken te wijzen op het neuroleptisch maligne syndroom. Daarom wordt aanbevolen de behandeling af te bouwen (zie rubriek 4.2).

#### Snelle gastrointestinale doorgang

Requip-Modutab tabletten zijn ontwikkeld om geneesmiddel af te geven gedurende een periode van 24 uur. Indien zich een snelle gastrointestinale doorgang voordoet, kan er een risico zijn op onvolledige afgifte van het geneesmiddel en op het verdwijnen van een residu van het geneesmiddel via de ontlasting.

#### Hypotensie

Vanwege het risico op hypotensie wordt controle van de bloeddruk aanbevolen, in het bijzonder bij aanvang van de behandeling bij patiënten met ernstige hart- en vaataandoeningen (in het bijzonder bij coronaire insufficiëntie).

#### Dopamine-agonist onttrekkingssyndroom (DAWS)

DAWS is gemeld voor dopamine-agonisten, inclusief ropinirol (zie rubriek 4.8). Om de behandeling bij patiënten met Parkinson te staken, moet de behandeling met ropinirol worden afgebouwd (zie rubriek 4.2). Op grond van beperkte gegevens wordt verondersteld dat patiënten met impulsbeheersingsstoornissen en patiënten die worden behandeld met hoge dagelijkse doses en/of hoge cumulatieve doses van dopamine-agonisten, een grotere kans hebben op de ontwikkeling van DAWS. Onttrekkingssymptomen kunnen onder meer bestaan uit apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn, en deze symptomen reageren niet op levodopa. Voordat ropinirol wordt afgebouwd en gestaakt, moeten patiënten worden geïnformeerd over mogelijke onttrekkingssymptomen. Patiënten moeten zorgvuldig worden gemonitord tijdens het afbouwen en staken. In het geval van ernstige en/of aanhoudende onttrekkingssymptomen kan worden overwogen om tijdelijk opnieuw ropinirol toe te dienen in de laagste effectieve dosis.

#### Hallucinaties

Hallucinaties zijn bekend als een bijwerking van de behandeling met dopamine-agonisten en levodopa. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat hallucinaties kunnen optreden.

#### Hulpstoffen

##### *Lactose*

Dit geneesmiddel bevat ook lactose.

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie moeten dit geneesmiddel niet gebruiken.

##### *Kleurstof zonnegeel*

Voor de 4 mg tabletten met verlengde afgifte geldt: Requip-Modutab 4 mg tabletten met verlengde afgifte bevatten de azokleurstof zonnegeel (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

##### *Natrium*

Elke Requip-Modutab tablet met verlengde afgifte (2, 4 en 8 mg) bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Tussen ropinirol en levodopa of domperidon is geen farmacokinetische interactie waargenomen die aanpassing van de dosering van deze geneesmiddelen noodzakelijk maakt.

Neuroleptica en andere centraal werkende dopamine-antagonisten zoals sulpiride of metoclopramide kunnen de werkzaamheid van ropinirol verminderen en daarom dient het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen te worden vermeden.

Verhoogde plasmaconcentraties van ropinirol zijn waargenomen bij patiënten die met hoge doses oestrogenen worden behandeld. Bij patiënten die reeds hormoonvervangings therapie (HRT) ondergaan, kan op de normale wijze met de behandeling met ropinirol worden begonnen. Als de HRT echter wordt gestaakt of juist gestart tijdens de behandeling met ropinirol, kan het nodig zijn de dosis ropinirol aan te passen op geleide van de klinische respons.

Ropinirol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P450 iso-enzym CYP1A2. Een farmacokinetische studie (met een dosering ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) van driemaal daags 2 mg) bij patiënten met de ziekte van Parkinson liet zien dat ciprofloxacine de  $C_{max}$  en AUC van ropinirol met 60% resp. 84% verhoogde, met een potentieel risico op bijwerkingen. Zodoende kan het nodig zijn om bij patiënten die al ropinirol gebruiken, de dosering hiervan aan te passen als wordt gestart of wordt gestopt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij CYP1A2 remmen zoals bijv. ciprofloxacine, enoxacine of fluvoxamine.

Een farmacokinetische interactiestudie bij patiënten met de ziekte van Parkinson met ropinirol (met een dosering ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) van driemaal daags 2 mg) en theofylline, een substraat voor CYP1A2, bracht geen verandering aan het licht in de farmacokinetiek van zowel ropinirol als theofylline.

Van roken is bekend dat het het CYP1A2-metabolisme induceert. Vandaar dat bij patiënten, die tijdens de behandeling met ropinirol stoppen of starten met roken, een dosisaanpassing noodzakelijk kan zijn.

Bij patiënten die een combinatie kregen van vitamine-K-antagonisten en ropinirol zijn gevallen van onevenwichtige INR gemeld. Een verscherpte klinische en biologische bewaking (INR) is gerechtvaardigd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens voor het gebruik van ropinirol bij zwangere vrouwen. De concentraties van ropinirol kunnen tijdens de zwangerschap geleidelijk toenemen (zie rubriek 5.2).

Uit onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Daarom wordt aanbevolen ropinirol niet tijdens de zwangerschap te gebruiken, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

##### Borstvoeding

Aan ropinirol gerelateerde substanties zijn aangetroffen in de moedermelk van voedende ratten. Het is niet bekend of ropinirol en zijn metabolieten wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Ropinirol dient niet te worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven omdat het de lactatie kan remmen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van ropinirol op de vruchtbaarheid bij de mens. In onderzoeken naar de vruchtbaarheid bij de vrouwelijke ratten zijn er effecten waargenomen op de implantatie, maar er werden geen effecten gezien op de vruchtbaarheid bij de mannelijke ratten (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die met ropinirol worden behandeld en last hebben van hallucinaties, slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen, moeten geïnformeerd worden af te zien van autorijden of het bezig zijn met activiteiten, waarbij een verminderde alertheid, risico op een ernstige verwonding of levensgevaar (bijvoorbeeld het bedienen van machines) voor henzelf of anderen kan opleveren, totdat dergelijke terugkerende slaapaanvallen en slaperigheid zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

#### 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder per orgaansysteemklasse en frequentie vermeld. Het wordt aangegeven indien deze bijwerkingen zijn gemeld in klinisch onderzoek als monotherapie of als aanvullende therapie op levodopa.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (> 1/10), vaak (> 1/100 tot < 1/10); soms (> 1/1.000 tot < 1/100); zelden (> 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kunnen niet worden geschat uit de beschikbare gegevens).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd in ofwel klinische onderzoeken bij de ziekte van Parkinson met Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte of filmomhulde tabletten (directe afgifte) in doseringen van maximaal 24 mg/dag of uit post-marketingmeldingen.

	<u>In monotherapie</u>	<u>In aanvullende therapie</u>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>		
Niet bekend	overgevoeligheidsreacties (waaronder urticaria, angio-oedeem, uitslag, pruritus)	
<i>Psychische stoornissen</i>		
Vaak	hallucinaties	
		verwarring
Soms	psychotische reacties (anders dan hallucinaties) waaronder delirium, wanen, paranoia	
Niet bekend	impulsbeheersingsstoornissen, ziekelijke neiging tot gokken, verhoogd libido, hypersexualiteit, dwangmatig geld uitgeven of aankopen doen, overmatig eten en dwangmatig eten kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met dopamine agonisten inclusief Requip-Modutab (zie rubriek 4.4)	
	manie (zie rubriek 4.4)	
	agressie *	
	dopamine dysregulatiesyndroom	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		
Zeer vaak	slaperigheid	slaperigheid**
	syncope	dyskinesie ***
Vaak	duizeligheid (inclusief vertigo), plotselinge slaapaanvallen	
Soms	overmatige slaperigheid overdag	
<i>Bloedvataandoeningen</i>		
Vaak		posturale hypotensie, hypotensie
Soms	posturale hypotensie, hypotensie	
<i>Ademhalingsstelsel-, thorax- en mediastinumaandoeningen</i>		
Soms	de hik	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>		



Zeer vaak	misselijkheid	misselijkheid*****
Vaak	constipatie, zuurbranden	
	braken, buikpijn	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		
Niet bekend	leverreacties, voornamelijk verhoogde leverenzymen	
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i>		
Niet bekend	spontane peniserectie	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		
Vaak	perifeer oedeem	
	oedeem in de benen	
Niet bekend	Dopamine-agonist onttrekkingssyndroom (inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn) *****	

\* Agressie is in verband gebracht met psychotische reacties evenals met compulsieve symptomen.

\*\* Slaperigheid is zeer vaak gemeld in de klinische onderzoeken met aanvullende therapie met de tabletten met directe afgifte en is vaak gemeld in de klinische onderzoeken met aanvullende therapie met de tabletten met verlengde afgifte.

\*\*\* Bij patiënten met een vergevorderd stadium van de ziekte van Parkinson kan dyskinesie voorkomen tijdens de initiële titratie met ropinirol. In klinische onderzoeken werd aangetoond dat een vermindering van de levodopa dosis dyskinesie kan verbeteren (zie rubriek 4.2).

\*\*\*\* Misselijkheid is zeer vaak gemeld in de klinische onderzoeken met aanvullende therapie met de tabletten met directe afgifte, en vaak in de klinische onderzoeken met aanvullende therapie met tabletten met verlengde afgifte.

\*\*\*\*\* Er kunnen niet-motorische bijwerkingen optreden wanneer de dosering van dopamine-agonisten, inclusief ropinirol, worden afgebouwd of de behandeling wordt gestaakt (zie rubriek 4.4).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

De symptomen van een overdosis ropinirol houden verband met de dopaminerge werking van het middel. Deze symptomen kunnen worden verlicht door passende behandeling met dopamine-antagonisten zoals neuroleptica of metoclopramide.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

**Farmacotherapeutische categorie:** dopamine-agonist, ATC code: N04B C04.

#### Werkingsmechanisme

Ropinirol is een non-ergoline D2/D3 dopamine-agonist die de dopaminereceptoren in het corpus striatum stimuleert.

Ropinirol verlicht de gevolgen van het dopaminetekort dat de ziekte van Parkinson karakteriseert. Dit geschiedt door stimulatie van dopaminereceptoren in het corpus striatum.

De werking van ropinirol in de hypothalamus en hypofyse leidt tot een remming van de prolactinesecretie.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een 36 weken durende, dubbelblinde, drie perioden durende crossover-studie, met monotherapie, uitgevoerd bij 161 patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson werd aangetoond dat Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte niet inferieur te zijn aan Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte) op het primaire eindpunt, het verschil in behandeling in de verandering ten opzichte van baseline in de zgn. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motorscore (er werd een driepunts non-inferioriteitsmarge op de UPDRS motorscore gedefinieerd). Het gecorrigeerde gemiddelde verschil tussen Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte en Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte) bedroeg bij het eindpunt van de studie -0,7 punten (95% BI: [-1,51, 0,10], p=0,0842).

Na een overstap van de ene op de andere dag naar een vergelijkbare dosis van de alternatieve tabletformulering was er geen verschil in het bijwerkingenprofiel en bij minder dan 3% van de patiënten was een dosisaanpassing vereist (alle dosisaanpassingen betroffen toenames met één doseringsniveau. Bij geen van de patiënten was een dosisvermindering vereist).

In een 24 weken durende, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met een parallelgroep met Requip-Modutab tabletten met verlengde afgifte bij patiënten met de ziekte van Parkinson die niet optimaal op levodopa ingesteld waren, bleek een klinisch relevante en statistisch significante superioriteit ten opzichte van placebo op het primaire eindpunt, verandering ten opzichte van baseline in ontwaaktijd 'off' (gecorrigeerde gemiddelde verschil met behandeling -1,7 uur (95% BI: [-2,34, -1,09]), p < 0,0001). Dit werd ondersteund door de secundaire werkzaamheidsparameters: de verandering ten opzichte van baseline in een totale ontwaaktijd 'on' (+ 1,7 uur (95% BI: [1,06, 2,33])), p < 0,0001) en totale ontwaaktijd 'on' zonder moeizame dyskinesie (+ 1,5 uur (95% BI: [0,85, 2,13]), p < 0,0001). Belangrijk is dat er geen indicatie was voor een toename ten opzichte van baseline in ontwaaktijd 'on' met moeizame dyskinesie, noch vanuit gegevens van de dagboekkaart, noch vanuit de UPDRS gegevens.

### Studie naar de effecten van ropinirol op cardiale repolarisatie

Een grondige QT-studie bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers met doseringen van 0,5, 1, 2 en 4 mg ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) 1 maal daags liet bij een dosering van 1 mg een maximale verhoging van het QT-interval zien van 3,46 milliseconden (puntschatting) vergeleken met placebo. De bovenste grens van het eenzijdige 95% betrouwbaarheidsinterval voor het grootste gemiddelde effect was minder dan 7,5 milliseconden. Het effect van ropinirol bij hogere doseringen is niet onderzocht.

De beschikbare klinische data uit een diepgaande QT-studietonen geen risico aan op QT-verlenging bij doseringen ropinirol tot 4 mg/dag. Een risico op QT-verlenging bij doseringen tot 24 mg/dag kan niet worden uitgesloten omdat dit niet is onderzocht.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De biologische beschikbaarheid van ropinirol bedraagt ongeveer 50% (36-57%). Na orale toediening van ropinirol tabletten met verlengde afgifte nemen de plasmaconcentraties langzaam toe, met een gemiddelde tijd tot het bereiken van  $C_{max}$  tussen zes tot tien uur. In een steady-state studie waarbij 25 patiënten met de ziekte van Parkinson eenmaal daags 12 mg ropinirol tabletten met verlengde afgifte kregen, verhoogde een maaltijd met een hoog vetgehalte de systemische blootstelling aan ropinirol. Dit wordt aangetoond door een toename van de AUC en de  $C_{max}$  met gemiddeld respectievelijk 20% en 44% en een verlenging van de  $T_{max}$  met 3,0 uur. Het is echter onwaarschijnlijk dat deze veranderingen klinisch relevant zijn (bijvoorbeeld een verhoogde incidentie van bijwerkingen). De systemische blootstelling aan ropinirol is vergelijkbaar voor ropinirol tabletten met verlengde afgifte en ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte), gebaseerd op dezelfde dagelijkse dosering.

### Distributie

De plasma-eiwitbinding van ropinirol is laag (10-40%). Overeenkomend met zijn hoge lipofiliciteit heeft ropinirol een groot verdelingsvolume (ongeveer 7 l/kg).

### **Biotransformatie**

Ropinirol wordt voornamelijk geklaard via CYP1A2 metabolisme en de metaboliëten worden voornamelijk uitgescheiden via de urine. De belangrijkste metaboliëte is ten minste 100 maal minder potent dan ropinirol in diermodellen voor dopaminerge functie.

### **Eliminatie**

Systemische klaring verloopt met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 6 uur. De toename in systemische blootstelling ( $C_{max}$  en AUC) aan ropinirol is vrijwel over de hele therapeutische doseringsrange proportioneel. Er is geen verandering in de orale klaring van ropinirol waargenomen na enkelvoudige en herhaalde orale toediening. Er is een grote interindividuele variabiliteit in farmacokinetische parameters waargenomen. Na het bereiken van steady-state toediening met ropinirol tabletten met verlengde afgifte, was de interindividuele variabiliteit van  $C_{max}$  tussen 30% en 55% en voor AUC was dit tussen 40% en 70%.

### **Nierinsufficiëntie**

Er is geen verandering waargenomen in de farmacokinetiek van ropinirol bij patiënten met de Ziekte van Parkinson die lijden aan een lichte tot matige nierinsufficiëntie.

Bij patiënten in het eindstadium van een nierziekte die regelmatig hemodialyse ondergaan is de orale klaring van ropinirol verminderd met ongeveer 30%. De orale klaring van de metaboliëten SKF-104557 en SKF-89124 was eveneens verminderd met respectievelijk ongeveer 80% en 60%. Vandaar dat de aanbevolen maximale dosering beperkt is tot 18 mg/dag bij patiënten met de Ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2).

### **Zwangerschap**

Verwacht wordt dat fysiologische veranderingen in de zwangerschap (inclusief verminderde CYP1A2-activiteit) geleidelijk zullen leiden tot een verhoogde maternale systemische blootstelling aan ropinirol (zie ook rubriek 4.6).

## **5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek**

### **Reproductietoxiciteit**

In vruchtbaarheidsonderzoeken bij vrouwelijke ratten werden effecten waargenomen op de implantatie als gevolg van het prolactine-verlagende effect van ropinirol. Er moet worden opgemerkt dat prolactine niet essentieel is voor implantatie bij mensen.

Toediening van ropinirol in maternaal toxische doseringen aan zwangere ratten resulteerde in afgenomen foetaal gewicht bij 60 mg/kg/dag (gemiddelde AUC bij ratten ongeveer gelijk aan tweemaal de hoogste AUC van de maximale aanbevolen dosering bij mensen (Maximum Recommended Human Dose – MRHD)), toegenomen foetale sterfte met 90 mg/kg/dag (ongeveer driemaal de hoogste AUC van de MRHD), en vinger- of teenmalformaties bij doseringen van 150 mg/kg/dag (ongeveer vijfmaal de hoogste AUC van de MRHD). Bij doseringen van 120 mg/kg/dag werden er bij de rat geen teratogene effecten waargenomen (ongeveer viermaal de hoogste AUC van de MRHD) en bij konijnen waren er geen aanwijzingen van een effect tijdens de organogenese wanneer uitsluitend ropinirol werd toegediend in een dosering van 20 mg/kg (9,5 maal de gemiddelde humane  $C_{max}$  bij MRHD). Echter, ropinirol toegediend aan konijnen in een dosering van 10 mg/kg (4,8 maal de gemiddelde humane  $C_{max}$  bij MRHD) in combinatie met oraal L-dopa gaf een hogere incidentie en ernst van vinger- of teenmalformaties dan indien uitsluitend L-dopa werd toegediend.

### **Toxicologie**

Het toxicologische profiel wordt voornamelijk bepaald door de farmacologische werking van ropinirol: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, verlaagde bloeddruk en hartslag, ptose en

speekselvloed. Alleen bij de albinorat werd degeneratie van het netvlies waargenomen tijdens een lange-termijnstudie met de hoogste dosering (50 mg/kg/dag), hetgeen waarschijnlijk in verband kan worden gebracht met een verhoogde blootstelling aan licht.

### **Genotoxiciteit**

Genotoxiciteit is niet waargenomen in de gebruikelijke serie *in vitro*- en *in vivo*-proeven.

### **Carcinogenese**

Bij ratten en muizen zijn studies uitgevoerd over een periode van twee jaar met doseringen tot 50 mg/kg/dag. Bij de muis werd geen enkel carcinogeen effect waargenomen. De enige, aan ropinirol gerelateerde laesies, werden bij ratten waargenomen. Het betrof hyperplasie van de cellen van Leydig en adenoma in de testes als gevolg van het hypoprolactinemisch effect van ropinirol. Deze laesies worden beschouwd als een soort-specifiek fenomeen en vormen geen risico bij klinisch gebruik van ropinirol.

### **Veiligheidsfarmacologie**

*In vitro* studies hebben aangetoond dat ropinirol hERG-gemedieerde prikkels inhibeert. De IC<sub>50</sub> is 5 maal hoger dan de verwachte maximale plasmaconcentratie bij patiënten behandeld met de hoogste aanbevolen dosering (24 mg/dag), zie rubriek 5.1.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Kernen van de tabletten met verlengde afgifte: hypromellose; gehydrateerde ricinusolie; carmelloseatrium; povidon (K29-32); maltodextrine; magnesiumstearaat; lactosemonohydraat; watervrij colloïdaal silicium, mannitol (E421), geel ijzeroxide (E172), glycerol dibehenaat.

Requip-Modutab 2 mg, tabletten met verlengde afgifte:

Filmomhulling: OPADRY roze OY-S-24900 (hypromellose, geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), macrogol 400, rood ijzeroxide (E172)).

Requip-Modutab 4 mg, tabletten met verlengde afgifte:

Filmomhulling: OPADRY lichtbruin OY-27207 (hypromellose, titaandioxide (E171), macrogol 400, zonnegeel FCF aluminiumlak (E110), indigokarmijnaluminiumlak (E132)).

Requip-Modutab 8 mg, tabletten met verlengde afgifte:

Filmomhulling: OPADRY rood 03B25227 (hypromellose, geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172), macrogol 400, rood ijzeroxide (E172)).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 mg tabletten: 2 jaar

4 mg en 8 mg tabletten: 3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

### Requip-Modutab 2 mg, tabletten met verlengde afgifte:

verpakkingen van 28, 42 of 84 tabletten met verlengde afgifte in blisterverpakkingen, moeilijk te openen voor kinderen (PVC/PE/PVDC/aluminium/papier).

### Requip-Modutab 4 mg, tabletten met verlengde afgifte:

verpakkingen van 28 of 84 tabletten met verlengde afgifte in blisterverpakkingen, moeilijk te openen voor kinderen (PVC/PE/PVDC/aluminium/papier).

### Requip-Modutab 8 mg, tabletten met verlengde afgifte:

verpakkingen van 28 of 84 tabletten met verlengde afgifte in blisterverpakkingen, moeilijk te openen voor kinderen (PVC/PE/PVDC/aluminium/papier).

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

GlaxoSmithKline BV  
Van Asch van Wijkstraat 55H  
3811 LP Amersfoort

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Requip-Modutab 2 mg	RVG 100571
Requip-Modutab 4 mg	RVG 100574
Requip-Modutab 8 mg	RVG 100576

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 december 2007  
Datum van laatste verlenging: 8 maart 2012

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.8: 5 juni 2023