

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropinirol Glenmark 0,25 mg, filmomhulde tabletten  
Ropinirol Glenmark 0,5 mg, filmomhulde tabletten  
Ropinirol Glenmark 1 mg, filmomhulde tabletten  
Ropinirol Glenmark 2 mg, filmomhulde tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat ropinirolhydrochloride equivalent aan 0,25 / 0,5 / 1 / 2 mg ropinirol.

Ropinirol Glenmark 0,25 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat ropinirolhydrochloride equivalent aan 0,25 mg ropinirol.

Hulpstof(fen) met bekend effect: 72,97 mg lactose (als lactosemonohydraat en watervrije lactose).

Ropinirol Glenmark 0,5 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat ropinirolhydrochloride equivalent aan 0,5 mg ropinirol.

Hulpstof(fen) met bekend effect: 72,68 mg lactose (als lactosemonohydraat en watervrije lactose).

Ropinirol Glenmark 1 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat ropinirolhydrochloride equivalent aan 1 mg ropinirol.

Hulpstof(fen) met bekend effect: 72,11 mg lactose (als lactosemonohydraat en watervrije lactose).

Ropinirol Glenmark 2 mg, filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat ropinirolhydrochloride equivalent aan 2 mg ropinirol.

Hulpstof(fen) met bekend effect: 70,97 mg lactose (als lactosemonohydraat en watervrije lactose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

0,25 mg: Witte tot gebroken witte, ronde, afgeschuinde, biconvexe filmomhulde tabletten met '253' ingeperst aan de ene zijde en 'G' aan de andere zijde.

0,50 mg: Lichtgele tot gele, ronde, afgeschuinde, biconvexe filmomhulde tabletten met '254' ingeperst aan de ene zijde en 'G' aan de andere zijde.

1 mg: Lichtgroene tot groene, ronde, afgeschuinde, biconvexe filmomhulde tabletten met '255' ingeperst aan de ene zijde en 'G' aan de andere zijde.

2 mg: Lichtroze tot roze, ronde, afgeschuinde, biconvexe filmomhulde tabletten met '256' ingeperst aan de ene zijde en 'G' aan de andere zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van de ziekte van Parkinson onder de volgende omstandigheden:

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 (“einde van de dosering” of “aan/uit”fluctuaties)

of

Ropinirol Glenmark is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs syndroom (zie rubriek 5.1).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### De ziekte van Parkinson

#### Volwassenen

Individuele dosistitratie tegen werkzaamheid en verdraagbaarheid wordt aanbevolen.

Ropinirol dient driemaal daags te worden ingenomen, bij voorkeur met voedsel om de verdraagbaarheid in het maag-darmstelsel te bevorderen.

#### Aanvang van de behandeling

De aanvangsdosis ropinirol is gedurende 1 week driemaal daags 0,25 mg. Daarna kan de dosis ropinirol worden verhoogd in driemaal dagelijkse incrementen van 0,25 mg volgens het onderstaande regime:

|  | Week |     |      |     |
|--|------|-----|------|-----|
|  | 1    | 2   | 3    | 4   |
| Eenheidsdosis (mg) ropinirol           | 0,25 | 0,5 | 0,75 | 1,0 |
| Totale dagelijkse dosis (mg) ropinirol | 0,75 | 1,5 | 2,25 | 3,0 |

#### Therapeutische dosering

Na de aanvankelijke titratie kan de driemaal daags in te nemen dosis ropinirol wekelijks met 0,5 tot 1 mg (1,5 tot 3 mg/dag) worden verhoogd.

Een therapeutische respons kan worden gezien tussen 3 en 9 mg ropinirol per dag. Als er na de hierboven beschreven aanvankelijke titratie niet voldoende symptomatische beheersing wordt bereikt of gehandhaafd, kan de dosis ropinirol worden verhoogd tot 24 mg/dag.

Doses ropinirol boven de 24 mg/dag zijn niet onderzocht.

Indien de behandeling één of meer dagen wordt onderbroken, dient te worden overwogen om de dosistitratie opnieuw te starten (zie boven).

Wanneer ropinirol wordt toegediend als een ondersteunende therapie van levodopa, kan de gelijktijdige dosis levodopa geleidelijk aan worden verminderd overeenkomstig de symptomatische respons. Bij klinische onderzoeken werd de dosis levodopa geleidelijk aan met ongeveer 20% verminderd bij patiënten die met ropinirol als ondersteunende therapie werden behandeld. Bij patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson die ropinirol in combinatie met levodopa krijgen, kan tijdens de aanvankelijke titratie van ropinirol dyskinesie optreden. In klinische onderzoeken is

aangetoond dat een vermindering van de dosis levodopa de dyskinesie kan verbeteren (zie rubriek 4.8).

Wanneer de behandeling wordt veranderd van een andere dopamine agonist in ropinirol, dienen de richtlijnen m.b.t. stopzetten van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen te worden gevolgd voordat met ropinirol wordt begonnen.

Zoals dat ook bij andere dopamine-agonisten het geval is, moet bij het stoppen met de behandeling met ropinirol de dagelijkse dosis geleidelijk worden afgebouwd in een periode van een week (zie rubriek 4.4).

### Restless Legs syndroom

#### Volwassenen

Individuele dosistitratie tegen werkzaamheid en verdraagbaarheid wordt aanbevolen. Ropinirol dient kort voor het naar bed gaan te worden ingenomen: de dosis kan echter maximaal 3 uur voor het naar bed gaan worden ingenomen. Ropinirol kan met voedsel worden ingenomen om de verdraagbaarheid in het maag-darmstelsel te bevorderen.

#### Aanvang van behandeling (week 1)

De aanbevolen aanvangsdosis is gedurende 2 dagen eenmaal daags 0,25 mg (op de hierboven beschreven wijze toegediend). Wanneer deze dosis goed wordt verdragen, dient de dosis gedurende de rest van week 1 te worden verhoogd tot eenmaal daags 0,5 mg.

#### Therapeutisch regime (vanaf week 2)

Na aanvang van de behandeling dient de dagelijkse dosis te worden verhoogd tot optimale therapeutische respons is bereikt. De gemiddelde dosis in klinische trials, bij patiënten met matig tot ernstig Restless Legs syndroom, was eenmaal daags 2 mg.

De dosis kan in week 2 worden verhoogd tot eenmaal daags 1 mg. De dosis kan vervolgens gedurende de volgende twee weken worden verhoogd met 0,5 mg per week tot een dosis van eenmaal daags 2 mg. Bij sommige patiënten kan, om een optimale verbetering te bereiken, de dosis geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van eenmaal daags 4 mg. In klinische trials werd de dosis verhoogd met 0,5 mg per week tot eenmaal daags 3 mg en vervolgens met 1 mg tot de maximaal aanbevolen dosis van eenmaal daags 4 mg zoals getoond in tabel 1.

Doses boven eenmaal daags 4 mg zijn niet onderzocht bij patiënten met Restless Legs syndroom.

Tabel 1 Dosistitratie

|                          |   |     |   |     |    |    |
|--------------------------|---|-----|---|-----|----|----|
| Week                     | 2 | 3   | 4 | 5*  | 6* | 7* |
| Dosis (mg)/eenmaal daags | 1 | 1,5 | 2 | 2,5 | 3  | 4  |

\* Voor het bereiken van optimale verbetering bij sommige patiënten.

De werkzaamheid van de ropinirol behandeling is niet aangetoond na 12 weken (zie rubriek 5.1). De respons van de patiënt op ropinirol moet na 12 weken behandeling geëvalueerd worden en de noodzaak van een voortgezette behandeling moet worden beschouwd. Wanneer de behandeling gedurende meer dan een paar dagen wordt onderbroken dient deze opnieuw te worden geïnitieerd door middel van op de hierboven beschreven wijze uitgevoerde dosistitratie.

Wanneer de behandeling wordt veranderd van een andere dopamine agonist in ropinirol, dienen de richtlijnen m.b.t. stopzetten van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen te worden gevolgd voordat met ropinirol wordt begonnen.

Zoals dat ook bij andere dopamine-agonisten het geval is, moet bij het stoppen met de behandeling met ropinirol de dagelijkse dosis geleidelijk worden afgebouwd in een periode van een week (zie rubriek 4.4).

#### Kinderen en adolescenten

Ropinirol Glenmark wordt niet aanbevolen voor het gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

#### Ouderen

De klaring van ropinirol is met ongeveer 15% verlaagd bij patiënten van 65 jaar of ouder. Hoewel de dosis niet hoeft te worden aangepast, dient de dosis ropinirol wel individueel te worden getitreerd, waarbij de verdraagbaarheid zorgvuldig moet worden gecontroleerd, tot de optimale klinische respons.

#### Nierfunctiestoornis

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 dosering bij deze groep patiënten niet noodzakelijk is.

Een studie naar het gebruik van ropinirol bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (patiënten met hemodialyse) heeft aangetoond dat bij deze patiënten de dosis als volgt moet worden aangepast: de aanbevolen aanvangsdosis ropinirol is 0,25 mg eenmaal per dag voor Restless Legs syndroom en 0,25 mg driemaal per dag voor de ziekte van Parkinson. Verdere verhogingen van de dosis dienen te worden gebaseerd op verdraagbaarheid en werkzaamheid. De aanbevolen maximum dosis ropinirol is 3 mg/dag wanneer het wordt voorgeschreven voor Restless Legs syndroom en 18 mg/dag wanneer het wordt voorgeschreven voor de ziekte van Parkinson bij patiënten die regelmatig hemodialyse krijgen. Aanvullende doses na hemodialyse zijn niet vereist (zie rubriek 5.2).

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

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van in de rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring <30 ml/min) zonder regelmatige hemodialyse.

Ernstige leverfunctiestoornis.

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

Ropinirol dient niet te worden gebruikt voor het behandelen van neuroleptische acathisie, tasikinesie (neuroleptisch-geïnduceerde compulsieve neiging te gaan lopen), of secundair Restless Legs syndroom (bijv. veroorzaakt door nierfalen, ijzerdeficiëntie-anemie of zwangerschap).

Een paradoxale verergering van de klachten van Restless Legs Syndroom, omschreven als toename van de klachten (ofwel eerder optreden ervan, hogere intensiteit of verspreiding van symptomen naar eerder niet aangedane ledematen), of vroege ochtend rebound (het opnieuw optreden van klachten in de vroege morgen) werden waargenomen tijdens de behandeling met ropinirol. Wanneer dit optreedt, moet de geschiktheid van de behandeling worden herzien en kan een aanpassing van de dosering of het staken van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Bij de ziekte van Parkinson is ropinirol soms in verband gebracht met slaperigheid en episodes van plotseling in slaap vallen (zie rubriek 4.8). Bij Restless Legs syndroom is dit verschijnsel echter zeldzaam. Desondanks moeten patiënten worden geïnformeerd over dit verschijnsel en geadviseerd

voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines tijdens de behandeling met ropinirol. Patiënten die slaperigheid en/of een episode van plotseling in slaap vallen hebben ondervonden mogen geen voertuig besturen of machines bedienen. Verder kan een verlaging van de dosering of beëindiging van therapie worden overwogen.

#### Psychiatrische of psychotische stoornissen

Patiënten met ernstige psychiatrische- of psychotische aandoeningen of een voorgeschiedenis hiervan dienen alleen te worden behandeld met dopamine-agonisten als de potentiële voordelen zwaarwegender worden geacht dan de risico's.

#### Impulsbeheersingsstoornissen

Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan van impulsbeheersingsstoornissen. Patiënten en verzorgers moeten zich ervan bewust zijn dat er zich gedragsymptomen 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 ropinirol. 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).

#### Hypotensie

Vanwege het risico op hypotensie wordt aangeraden de bloeddruk te volgen, met name bij aanvang van de therapie, bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen (in het bijzonder coronaire aandoeningen).

#### Dopamine-agonist onttrekkingssyndroom (dopamine agonist withdrawal syndrome, 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.

Men dient voorzichtig te zijn met het toedienen van ropinirol aan patiënten met matige leverfunctiestoornis. Bijwerkingen dienen nauwlettend te worden gemonitord.

### Lactose

Dit geneesmiddel bevat ook lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### Natrium

Dit middel 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**

Er is geen farmacokinetische interactie tussen ropinirol en levodopa of domperidon die dosisaanpassing noodzakelijk maakt voor deze geneesmiddelen.

Ropinirol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P450 iso-enzym CYP1A2. Een farmacokinetisch onderzoek (met een ropinirol dosis van driemaal daags 2 mg bij patiënten met de ziekte van Parkinson) heeft aan het licht gebracht dat ciprofloxacine de  $C_{max}$  en AUC van ropinirol met respectievelijk 60% en 84% verhoogde, met een potentieel risico van bijwerkingen. Vandaar dat bij patiënten die reeds ropinirol ontvangen de dosis ropinirol mogelijk moet worden aangepast wanneer geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij CYP1A2 remmen, bijv. ciprofloxacine, enoxacine of fluvoxamine, geïntroduceerd of stopgezet worden.

Een farmacokinetisch interactieonderzoek onder patiënten met de ziekte van Parkinson tussen ropinirol (in een dosis van driemaal daags 2 mg) en theofylline, een substraat van CYP1A2, bracht geen verandering in de farmacokinetiek van ropinirol of theofylline aan het licht. Daarom wordt niet verwacht dat ropinirol competitief zal zijn met het metabolisme van andere geneesmiddelen die door CYP1A2 worden gemetaboliseerd.

Op basis van *in-vitro*-gegevens heeft ropinirol weinig potentieel voor het remmen van cytochroom P450 in de therapeutische doses. Vandaar dat het niet waarschijnlijk is dat ropinirol van invloed is op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen, via een cytochroom P450-mechanisme.

Van roken is bekend dat het CYP1A2-metabolisme induceert, daarom, wanneer patiënten stoppen of beginnen met roken tijdens de behandeling met ropinirol, kan aanpassing van de dosis nodig zijn.

Er zijn verhoogde plasmaconcentraties ropinirol waargenomen bij patiënten die behandeld werden met hormoon substitutie therapie (HRT). Bij patiënten die al hormoon substitutie therapie krijgen, kan de behandeling met ropinirol op de gebruikelijke manier begonnen worden. Het kan echter nodig zijn om de dosis ropinirol aan te passen op geleide van de klinische respons, wanneer met HRT wordt gestopt of begonnen tijdens behandeling met ropinirol.

Er is geen farmacokinetische interactie gezien tussen ropinirol en domperidon (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor het behandelen van misselijkheid en braken) waarvoor dosisaanpassing van een van de geneesmiddelen noodzakelijk zou zijn. Domperidon gaat de dopaminerge werkingen van ropinirol perifeer tegen en passeert niet de bloed-hersenbarrière. Vandaar de waarde ervan als een anti-emeticum bij patiënten die worden behandeld met centraal werkende dopamine-agonisten.

Neuroleptica en andere centraal werkende dopamine antagonisten, zoals sulpiride of metoclopramide, kunnen de werkzaamheid van ropinirol verminderen en daarom moet gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met ropinirol vermeden worden.

Bij patiënten die de combinatie van vitamine-K-antagonisten en ropinirol krijgen, zijn gevallen van onevenwichtige INR gerapporteerd. Verhoogde klinische en biologische monitoring (INR) zijn gerechtvaardigd.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

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

Uit dierproeven is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Aangezien het potentiële risico voor de mens onbekend is, wordt aanbevolen ropinirol niet te gebruiken tijdens zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt groter is dan het mogelijke 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 de moeders die borstvoeding geven, aangezien 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 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 worden behandeld met ropinirol en last hebben van hallucinaties, slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen, moeten worden geïnformeerd dat zij geen voertuig mogen besturen en geen activiteiten ondernemen waarbij zij of anderen door verminderde alertheid risico van ernstig letsel of overlijden kunnen lopen (bijv. het bedienen van machines) tot dergelijke recidiverende episodes en slaperigheid zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

## 4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die zijn gerapporteerd, worden hieronder vermeld per orgaansysteemklasse en frequentie. Er wordt vermeld of deze bijwerkingen in klinische onderzoeken zijn gerapporteerd als monotherapie of als combinatietherapie bij levodopa.

Frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### Ziekte van Parkinson

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in afnemende mate van ernst.

### Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoelighedsreacties (waaronder urticaria, angio-oedeem, rash, pruritus)

### Psychische stoornissen

Vaak: hallucinaties

Soms: psychotische reacties (anders dan hallucinaties), waaronder delirium, waanbeelden en paranoia

Niet bekend: agressie\*, dopamine dysregulatie syndroom, manie (zie rubriek 4.4) en impulsbeheersingsstoornissen\*\* (zie rubriek 4.4)

\*Agressie is in verband gebracht met psychotische reacties en met symptomen van dwangmatigheid

**\*\*Impulsbeheersingsstoornissen:** een 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 zoals Ropinirol Glenmark (zie rubriek 4.4).

Gebruik in combinatietherapie onderzoek:

Vaak: verwarring

#### Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: slaperigheid

Vaak: duizeligheid (inclusief draaierigheid)

Soms: plotselinge slaapaanvallen, overmatige slaperigheid overdag

Ropinirol wordt in verband gebracht met slaperigheid en soms met overmatige slaperigheid overdag en plotselinge slaapaanvallen.

Gebruik in onderzoek in monotherapie:

Zeer vaak: syncope

Gebruik in combinatietherapie onderzoek:

Zeer vaak: dyskinesie. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson in een vergevorderd stadium kunnen dyskinesieën optreden tijdens de aanvang van de behandeling met ropinirol. In klinische onderzoeken werd aangetoond dat een verlaging van de levodopa dosering dyskinesieklachten kan verminderen (zie rubriek 4.2).

#### Bloedvataandoeningen

Soms: orthostatische hypotensie, hypotensie

Orthostatische hypotensie en hypotensie zijn zelden ernstig

#### Ademhalingsstelsel-, thorax- en mediastinumaandoeningen

Soms: de hik

#### Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: maagzuur

Gebruik in onderzoek in monotherapie:

Vaak: braken, buikpijn

#### Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: leverreacties, voornamelijk verhoogde leverenzymen

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: spontane peniserectie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Gebruik in onderzoek in monotherapie:

Vaak: perifeer oedeem (inclusief oedeem in de benen)

Niet bekend: dopamine-agonist onttrekkingssyndroom (inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn)

#### Dopamineagonistonttrekkingssyndroom

Niet-motorische bijwerkingen kunnen optreden wanneer de behandeling met dopamine-agonisten, inclusief ropinirol, wordt afgebouwd of gestaakt (zie rubriek 4.4).

#### Gebruik van ropinirol bij Restless Legs syndroom



Bij klinische trials met betrekking tot Restless Legs syndroom was de meest voorkomende bijwerking misselijkheid (ongeveer 30% van de patiënten). Bijwerkingen waren normaal mild tot matig en werden aan het begin van de therapie of na verhoging van de dosis ondervonden en er hebben zich weinig patiënten teruggetrokken uit de klinische onderzoeken als gevolg van bijwerkingen.

Tabel 2 vermeldt de bijwerkingen die zijn gerapporteerd voor ropinirol tijdens de 12 weken durende klinische trials bij  $\geq 1,0\%$  boven het placebopercentage of die soms werden gerapporteerd maar waarvan bekend is dat het verband houdt met ropinirol.

Tabel 2 Bijwerkingen in 12 weken durende klinische trials met betrekking tot Restless Legs syndroom (ropinirol n=309, placebo n=307) en andere klinische onderzoeken\*

|  |   |
|--|---|
| <i>Psychische stoornissen</i>                                |   |
| Vaak   | Nervositeit   |
| Soms   | Verwardheid   |
| Soms   | *Hallucinaties  |
| <i>Zenuwstelselaandoeningen</i>                              |   |
| Vaak   | Syncope, slaperigheid, duizeligheid (inclusief vertigo)         |
| Vaak   | *Toename van klachten, vroege ochtend rebound (zie rubriek 4.4) |
| <i>Bloedvataandoeningen</i>                                  |   |
| Soms   | Posturale hypotensie, hypotensie                                |
| <i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>                          |   |
| Zeer vaak  | Braken, misselijkheid   |
| Vaak   | Buikpijn  |
| <i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> |   |
| Vaak   | Vermoeidheid  |

### **Postmarketing meldingen**

Psychiatrische stoornissen: Dopaminedysregulatiesyndroom (frequentie niet bekend).

Dopamineagonistonttrekkingssyndroom (frequentie niet bekend)

Inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn. Er kunnen niet-motorische bijwerkingen optreden wanneer de dosering van dopamineagonisten, inclusief ropinirol, wordt afgebouwd of de behandeling wordt gestaakt (zie rubriek 4.4)

### **Behandeling van bijwerkingen**

Dosisverlaging dient te worden overwogen wanneer patiënten significante bijwerkingen ondervinden. Wanneer de bijwerking afneemt, kan geleidelijke opwaartse titratie opnieuw worden ingesteld. Indien nodig kunnen geneesmiddelen tegen misselijkheid die geen centraal werkende dopamine-antagonisten zijn, zoals domperidon, worden gebruikt.

### **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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

## **4.9 Overdosering**

De symptomen van een overdosering 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: dopaminerge stoffen, dopamine-agonisten, ATC-code: N04BC04.

#### Werkingsmechanisme

Ropinirol is een niet-ergoline D2/D3 dopamine-agonist die striatale dopaminereceptoren stimuleert.

Ropinirol verlicht de dopaminedeficiëntie die de ziekte van Parkinson kenmerkt door het stimuleren van striatale dopaminereceptoren.

Ropinirol werkt in de hypothalamus en hypofyse voor het remmen van de secretie van prolactine.

#### Klinische werkzaamheid

Ropinirol dient alleen te worden voorgeschreven aan patiënten met matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs syndroom. Patiënten die aan matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs syndroom lijden, vertonen meestal insomnie of ernstig ongemak in de ledematen.

In de vier 12 weken durende werkzaamheidsonderzoeken, werden patiënten met Restless Legs syndroom gerandomiseerd op ropinirol of placebo en werden de effecten op de IRLS-schaalscores in week 12 vergeleken met de basislijn. De gemiddelde dosis ropinirol voor de matige tot ernstige patiënten was 2,0 mg/dag. In een gecombineerde analyse van patiënten met matig tot ernstig Restless Legs syndroom uit de vier 12 weken durende onderzoeken, was het aangepaste behandelingsverschil voor de verandering vanaf basislijn in IRLS-schaaltotaalscore in week 12 bij de Last Observation Carried Forward (LOCF) populatie met de Intentie tot Behandeling -4,0 punten (95% BI -5,6, -2,4,  $p < 0,0001$ ; basislijn en week 12 LOCF gemiddelde IRLS-punten: ropinirol 28,4 en 13,5; placebo 28,2 en 17,4).

Een 12 weken durend placebo-gecontroleerd polysomnografieonderzoek bij patiënten met Restless Legs syndroom onderzocht het effect van behandeling met ropinirol op periodieke beenbewegingen in de slaap. Er werd een statistisch significant verschil in de periodieke beenbewegingen in de slaap gezien tussen ropinirol en placebo vanaf basislijn tot week 12.

Een gecombineerde analyse van gegevens van patiënten met matig tot ernstig Restless Legs syndroom, in de vier 12 weken durende placebo-gecontroleerde onderzoeken, heeft aangegeven dat met ropinirol behandelde patiënten aanzienlijke verbeteringen rapporteerden ten opzichte van placebo op de parameters van de Medical Outcome Study Sleep schaal (scores op 0-100 bereik behalve slaapkwantiteit). De gecorrigeerde verschillen in de behandeling tussen ropinirol en placebo waren: slaapstoornissen (-15,2, 95% BI -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), slaapkwantiteit (0,7 uur, 95% BI 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), slaapadequaatheid (18,6, 95% BI 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) en slaperigheid overdag (-7,5, 95% BI -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

De werkzaamheid op de lange termijn werd geëvalueerd in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek van 26 weken. De algehele resultaten waren moeilijk te interpreteren wegens de significante centrum behandeling interactie en het hoge percentage aan ontbrekende gegevens. Er kon geen handhaving van de werkzaamheid bij 26 weken vergeleken bij placebo worden aangetoond.

#### Onderzoek naar het effect van ropinirol op hartrepolarisatie

Een grondig QT-onderzoek dat werd uitgevoerd op gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers die doses van eenmaal daags 0,5, 1, 2 en 4 mg ropinirol filmomhulde tabletten (onmiddellijke afgifte) toonde een maximale verhoging van de duur van het QT-interval bij de dosis van 1 mg van 3,46 milliseconden (puntschatting) in vergelijking met placebo. De bovengrens van het eenzijdige 95% betrouwbaarheidsinterval voor het grootste gemiddelde effect was minder dan 7,5 milliseconden. Het effect van ropinirol in hogere doses is niet systematisch geëvalueerd.

De beschikbare klinische gegevens uit een grondig QT-onderzoek geven geen risico van QT-verlenging aan bij doses ropinirol tot maximaal 4 mg/dag. Risico op QT-verlenging kan niet worden uitgesloten, aangezien er geen grondige QT studie bij doses tot 24 mg/dag is uitgevoerd.

In klinische onderzoeken waren de meeste patiënten blank.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De biologische beschikbaarheid van ropinirol is ongeveer 50% (36% tot 57%), waarbij de  $C_{\max}$  gemiddeld 1,5 uur na de dosis wordt bereikt. Een zeer vette maaltijd vermindert de absorptiesnelheid van ropinirol, als getoond door een vertraging in de mediane  $T_{\max}$  met 2,6 uur en een gemiddelde verlaging van 25% in  $C_{\max}$ .

### Distributie

Plasma-eiwitbinding van ropinirol is laag (10-40%). Consistent met zijn hoge lipofiliciteit, vertoont ropinirol een groot distributievolume (ongeveer 7 l/kg).

### Biotransformatie

Ropinirol wordt voornamelijk geklaard door het cytochroom P450-enzym, CYP1A2, en de metabolieten ervan worden voornamelijk uitgescheiden in de urine. De belangrijkste metaboliet is ten minste 100 keer minder potent dan ropinirol in diermodellen voor dopaminerge functie.

### Eliminatie

Ropinirol wordt uit de systemische circulatie geklaard met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 6 uur. Er is geen verandering in de orale klaring van ropinirol opgemerkt na enkele en herhaalde orale toediening. Brede inter-individuele variabiliteit in de farmacokinetische parameters is opgemerkt.

### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van ropinirol is in het therapeutische bereik tussen 0,25 mg en 4 mg, na een enkele dosis en na herhaalde dosering, over het geheel genomen lineair ( $C_{\max}$  en AUC).

### Populatie-gerelateerde kenmerken

Bij oudere patiënten (65 jaar of ouder) is de orale klaring van ropinirol met ongeveer 15% verminderd vergeleken bij jongere patiënten. Bij oudere patiënten is het niet nodig om de dosis aan te passen.

### Nierfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min) is geen verandering in de farmacokinetiek van ropinirol opgemerkt.

Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die regelmatig hemodialyse krijgen, wordt orale klaring van ropinirol met ongeveer 30% verminderd. Orale klaring van de metabolieten SKF-104557 en SKF-89124 werden ook verminderd met respectievelijk ongeveer 80% en 60%. Daarom wordt de aanbevolen maximum dosis beperkt tot 3 mg/dag bij deze patiënten met RLS en 18 mg/dag bij patiënten met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2).

### Pediatrie populatie

Beperkte farmacokinetiek gegevens verkregen in adolescenten (12-17 jaar, n=9) laten zien dat de systemische blootstelling na enkelvoudige dosering van 0,125 mg en 0,25 mg gelijk was aan de blootstelling in volwassenen (zie ook rubriek 4.2; subparagraaf " Kinderen en adolescenten")

#### 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 preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Toxicologie

Het toxicologieprofiel wordt voornamelijk bepaald door de farmacologische werking van ropinirol: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, verlaging in bloeddruk en hartslag, ptosis en salivatie. Alleen bij de albinorat werd retinadegeneratie opgemerkt in een langdurig onderzoek met de hoogste dosis (50 mg/kg/dag), dit stond waarschijnlijk in verband met een verhoogde blootstelling aan licht.

#### Genotoxiciteit

Genotoxiciteit werd niet waargenomen in de gebruikelijke serie van *in vitro* en *in vivo* tests.

#### Carcinogeniciteit

Uit tweejarige onderzoeken uitgevoerd bij de muis en rat in doseringen tot maximaal 50 mg/kg/dag kwam geen bewijs van enig carcinogeen effect bij de muis. Bij de rat waren de enige ropinirolgerelateerde laesies Leydig-celhyperplasie en testiculair adenoom als gevolg van het hypoprolactinemie-effect van ropinirol. Deze laesies worden gezien als een species-specifiek verschijnsel en vormen geen gevaar met betrekking tot het klinische gebruik van ropinirol.

#### 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.

De toediening van ropinirol bij zwangere ratten in voor de moeder toxische doseringen resulteerde in een afgenomen foetaal gewicht bij doseringen van 60 mg/kg/dag (gemiddelde AUC bij ratten ongeveer tweemaal de hoogste AUC in de maximale aanbevolen dosering bij mensen (Maximum Recommended Human Dose – MRHD)), toegenomen foetale sterfte bij doseringen van 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 (ongeveer viermaal de hoogste AUC van de MRHD) werden er bij de rat geen teratogene effecten waargenomen 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<sub>max</sub> bij MRHD).

Echter, ropinirol toegediend aan konijnen in een dosering van 10 mg/kg (4,8 maal de gemiddelde humane C<sub>max</sub> 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.

#### Veiligheidsfarmacologie

*In vitro*-onderzoeken hebben aangetoond dat ropinirol hERG-gemedieerde stromen remt. De IC<sub>50</sub> is 5 keer hoger dan de verwachte maximale plasmaconcentratie bij patiënten die werden behandeld met de hoogste aanbevolen dosis (24 mg/dag) (zie rubriek 5.1).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

### Tabletkernen

Lactose, watervrij

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose (E460)

Citroenzuur, watervrij (E330)

Crosscarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearaat (E572)

### Filmomhulling

|         |  |
|---------|--|
| 0,25 mg | Hypromellose (E464), titaandioxide (E171), macrogol 400, talk (E553b)  |
| 0,50 mg | Hypromellose (E464), titaandioxide (E171), macrogol 400, talk (E553b), ijzeroxide geel (E172), indigokarmijnaluminiumpigment (E132), ijzeroxide rood (E172)  |
| 1 mg    | Hypromellose (E464), titaandioxide (E171), macrogol 400, talk (E553b), ijzeroxide geel (E172), indigokarmijnaluminiumpigment (E132), ijzeroxide zwart (E172) |
| 2 mg    | Hypromellose (E464), titaandioxide (E171), macrogol 400, talk, ijzeroxide rood (E172)  |

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

0,25 mg: 21 maanden

0,5 mg, 1 mg en 2 mg: 2 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

### Blisterverpakkingen

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

### Flessen

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

### Blisterverpakkingen:

Standaard aluminium/aluminium blisterverpakkingen; wit, opaak triplex (PVC/PE/Aclar)/aluminium blisterverpakkingen.

### Flessen:

Witte opake HDPE-fles met polypropyleen kindveilige sluiting.

### Verpakkingsgrootten

0,25 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakking: 12, 21, 84 en 126

Fles: 84

0,5 mg filmomhulde tabletten  
Blisterverpakking: 21, 28 en 84  
Fles: 84

1 mg filmomhulde tabletten  
Blisterverpakking: 21 en 84  
Fles: 84

2 mg filmomhulde tabletten  
Blisterverpakking: 21, 28 en 84  
Fles: 84

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>**

Geen bijzondere vereisten voor de verwijdering.

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

Glenmark Arzneimittel GmbH  
Industriestr. 31  
82194 Gröbenzell  
Duitsland

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

|  |            |
|--|------------|
| Ropinirol Glenmark 0,25 mg filmomhulde tabletten | RVG 103720 |
| Ropinirol Glenmark 0,5 mg filmomhulde tabletten  | RVG 103721 |
| Ropinirol Glenmark 1 mg filmomhulde tabletten    | RVG 103722 |
| Ropinirol Glenmark 2 mg filmomhulde tabletten    | RVG 103723 |

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 29 maart 2010

Datum van laatste verlenging: 18 november 2014

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

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 30 mei 2023