

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropinirol Glenmark 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Ropinirol Glenmark 5 mg filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat ropinirolhydrochloride equivalent aan 5 mg ropinirol.

Hulpstof(fen) met bekend effect: 67,55 mg lactose (als lactosemonohydraat en watervrije lactose).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

5,0 mg: Blauwe, ronde, afgeschuinde, biconvexe filmomhulde tabletten met '259' ingeperst aan de ene zijde en 'G' aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de ziekte van Parkinson onder de volgende omstandigheden:

Aanvangsbehandeling als monotherapie, om de introductie van levodopa te vertragen.

In combinatie met levodopa, in de loop van de ziekte, wanneer het effect van levodopa afneemt of inconsistent wordt en er fluctuaties ontstaan in het therapeutische effect ("einde van dosis" of "aan-uit" type fluctuaties).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Oraal gebruik.

Volwassenen

Individuele dosistitratie tegen werkzaamheid en verdraagbaarheid wordt aanbevolen.

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

Aanvang van de behandeling

De aanvangsdosis ropinirol dient gedurende een week driemaal daags 0,25 mg te zijn. Daarna kan de dosis ropinirol worden verhoogd in stappen van driemaal daags 0,25 mg, conform het volgende 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 wekelijkse met 0,5 tot 1 mg (1,5 tot 3 mg/dag) worden verhoogd.

Een therapeutische respons kan men zien tussen 3 en 9 mg/dag ropinirol. Wanneer niet voldoende symptomatische controle bereikt of gehandhaafd wordt na de aanvankelijke titratie op de hierboven beschreven wijze, kan de dosis ropinirol worden verhoogd tot maximaal 24 mg/dag.

Doses ropinirol boven 24 mg/dag zijn niet bestudeerd.

Wanneer de behandeling gedurende één dag of meerdere dagen wordt onderbroken dient opnieuw initiëren door middel van dosistitratie te worden overwogen (zie boven).

Wanneer ropinirol wordt toegediend als aanvullende therapie bij levodopa, kan de gelijktijdige dosis levodopa geleidelijk worden verlaagd conform de symptomatische respons. In klinische trials werd de levodopadosis geleidelijk met ongeveer 20% verlaagd bij patiënten die werden behandeld met ropinirol als aanvullende behandeling. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson in een gevorderd stadium die ropinirol in combinatie met levodopa ontvangen, kan dyskinesie optreden tijdens de initiële titratie van ropinirol. In klinische trials werd aangetoond dat een verlaging van de dosis levodopa dyskinesie kan verbeteren (zie rubriek 4.8).

Bij het overschakelen van de behandeling vanuit een andere dopamine-agonist op ropinirol, dient men zich te houden aan de richtlijnen van de registratiehouder met betrekking tot stoppen alvorens te starten met ropinirol.

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

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 dosering bij deze groep patiënten niet noodzakelijk is.

Een onderzoek naar het gebruik van ropinirol bij patiënten die lijden aan terminale nierinsufficiëntie (patiënten die hemodialyse ondergaan) heeft aangetoond dat een dosisaanpassing bij deze patiënten noodzakelijk is, op de hierna beschreven wijze. De initiële dosis ropinirol moet 0,25 mg driemaal daags bedragen. Verdere dosisverhogingen moeten worden gebaseerd op de verdraagbaarheid en de werkzaamheid. De aanbevolen maximale dosis ropinirol 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.

Ouderen

De klaring van ropinirol is met ongeveer 15% verlaagd bij patiënten die ouder zijn dan 65 jaar. 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.

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.

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.

Leverfunctiestoornis.

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 soms gerapporteerd, in sommige gevallen zonder dit te merken en zonder waarschuwingssignalen. Patiënten dienen hierover geïnformeerd te worden en 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. Een verlaging van de dosering of staken van de therapie kan 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.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen geattendeerd te worden dat het gedrag van patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder ropinirol, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen dient dosisreductie/geleidelijk stoppen van de behandeling te worden overwogen.

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.

Hulpstoffen

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

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 gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met ropinirol te worden vermeden.

Verhoogde plasmaconcentraties ropinirol zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met hoge doses oestrogenen. Bij patiënten die al hormoonvervangings therapie ondergaan, kan de behandeling met ropinirol op de gebruikelijke wijze worden gestart. Het kan echter nodig zijn om de dosering ropinirol aan te passen, in overeenstemming met de klinische respons, als tijdens de behandeling met ropinirol met hormoonvervangings therapie wordt gestopt of gestart.

Ropinirol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P450 iso-enzym CYP1A2. Een farmacokinetische onderzoek (met een ropiniroldosis van driemaal daags 2 mg bij patiënten met de ziekte van Parkinson) liet zien dat ciprofloxacine de C_{max} en AUC van ropinirol met respectievelijk 60% en 84% verhoogde, met een potentieel risico op 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 bij 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.

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.

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 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 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).

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

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: overgevoeligheidsreacties (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

Maagdarmstelselaandoeningen

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)

Dopamine-agonist onttrekkingssyndroom

Niet-motorische bijwerkingen kunnen optreden wanneer de behandeling met dopamineagonisten, inclusief ropinirol, wordt afgebouwd of 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: 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 middelen, 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.

Onderzoek naar het effect van ropinirol op hartepolarisatie

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 filmomhulde ropinirol- (onmiddellijke afgifte) tabletten toonde een maximale verhoging van de duur van het QT-interval bij de dosis van 1 mg van 3,46 milliseconden (puntraming) 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van ropinirol is ongeveer 50% (36% tot 57%). Orale absorptie van ropinirol filmomhulde (onmiddellijke afgifte) tabletten is snel met piekconcentraties bereikt bij een mediane tijd van 1,5 uur post-dosis. 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. De toename in systemische blootstelling (C_{max} en AUC) aan ropinirol is over de hele therapeutische doseringsrange ongeveer proportioneel. 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.

Nierfunctiestoornis

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 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 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 preklinisch 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 bij 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)) in afgenomen foetaal gewicht, bij 90 mg/kg/dag (ongeveer driemaal de hoogste AUC van de MRHD) in toegenomen foetale dood, en bij 150 mg/kg/dag (ongeveer vijfmaal de hoogste AUC van de MRHD) in misvormingen van de tenen. Er waren geen teratogene effecten bij de rat bij 120 mg/kg/dag (ongeveer viermaal de hoogste AUC van de MRHD) 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 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 *in vitro* en *in vivo* tests.

Carcinogeniciteit

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. Bij de rat waren de enige aan ropinirol gerelateerde schadelijke effecten hyperplasie van de cellen van Leydig en testiculaire adenomen als gevolg van het hypoprolactinemisch effect van ropinirol. Deze effecten

worden gezien als een species-specifiek verschijnsel en vormen geen gevaar met betrekking tot het klinische gebruik van ropinirol.

Veiligheidsfarmacologie

In vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat ropinirol hERG-gemedieerde stromen remt. De IC₅₀ 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

5,0 mg	Hypromellose (E464), titaandioxide (E171), macrogol 400, talk, indigokarmijnaluminiumpigment (E132), briljant blue FCF-aluminiumpigment (E133)
--------	--

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

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

5,0 mg filmomhulde tabletten

Blisterverpakking: 21 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

RVG 103725

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

Datum van 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