

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropinirol Sandoz retard 2 mg, tabletten met verlengde afgifte
Ropinirol Sandoz retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte
Ropinirol Sandoz retard 8 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ropinirol Sandoz retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 2 mg ropinirol (als ropinorolhydrochloride).

Ropinirol Sandoz retard 4 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg ropinirol (als ropinorolhydrochloride).

Ropinirol Sandoz retard 8 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 8 mg ropinirol (als ropinorolhydrochloride).

Hulpstof met bekend effect

Ropinirol Sandoz retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 156,48 mg lactose (als monohydraat).

Ropinirol Sandoz retard 4 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 154,32 mg lactose (als monohydraat).

Ropinirol Sandoz retard 8 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 149,99 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

2 mg tabletten met verlengde afgifte: Roze, biconvexe, ovale tabletten (lengte: ca. 15,1 mm, breedte: ca. 8,1 mm, dikte: ca. 6,0 mm).

4 mg tabletten met verlengde afgifte: Lichtbruine, biconvexe, ovale tabletten (lengte: ca. 15,1 mm, breedte: ca. 8,1 mm, dikte: ca. 6,0 mm).

8 mg tabletten met verlengde afgifte: Bruinrode, biconvexe, ovale tabletten (lengte: ca. 15,1 mm, breedte: ca. 8,1 mm, dikte: ca. 6,0 mm).

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

Dosering

Ropinirol tabletten met verlengde afgifte dienen eenmaal daags, 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).

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

Volwassenen

Aanbevolen wordt om de dosis op individuele basis te titreren op basis van werkzaamheid en verdraagbaarheid.

Initiële titratie

De startdosering 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 te zien zijn.

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 tabletten met direct afgifte, verdeeld over drie gelijke doses.

Therapeutisch regime

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

Indien controle van de symptomen onvoldoende of niet blijvend is met een eenmaaldaagse dosering van 4 mg ropinirol tabletten met verlengde afgifte, kan de dagelijkse dosis met intervallen van een week of langer worden verhoogd met 2 mg 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 met intervallen van twee weken of langer worden verhoogd met 2 mg tot 4 mg. De maximale dagelijkse dosering van ropinirol tabletten met verlengde afgifte is 24 mg.

Het wordt aanbevolen patiënten het minimale aantal ropinirol tabletten met verlengde afgifte voor te schrijven dat nodig is om de vereiste dosering te bereiken door het gebruik van de hoogste verkrijgbare sterktes van ropinirol tabletten met verlengde afgifte.

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

Als Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte worden gebruikt als toevoeging bij levodopa, kan het mogelijk zijn de dosering levodopa geleidelijk terug te brengen, afhankelijk van de klinische respons. In klinische onderzoeken werd de dosis levodopa geleidelijk verminderd met ca.

30% bij patiënten die tegelijkertijd Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte gebruikten. Bij Parkinson-patiënten in een vergevorderd stadium kunnen tijdens de initiële titratie van Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte in combinatie met levodopa dyskinesieën optreden. In klinische onderzoeken werd aangetoond dat een verlaging van de levodopa dosering dyskinesieklachten vermindert (zie rubriek 4.8).

Wanneer er van behandeling met een andere dopamineagonist 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 dopamineagonisten 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). Abrupt staken van een dopaminerge behandeling kan leiden tot de ontwikkeling van een maligne neurolepticasyndroom (zie rubriek 4.4).

Overgaan van ropinirol tabletten met directe afgifte naar Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte

Patiënten kunnen van de ene op de andere dag overgaan van ropinirol tabletten met directe afgifte op Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte. De dosering Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte dient te worden gebaseerd op de totale dagelijkse dosis ropinirol tabletten met directe afgifte die de patiënt innam. De tabel hieronder toont de aanbevolen dosering Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte voor patiënten die overstappen van ropinirol tabletten met directe afgifte:

Overgaan van ropinirol tabletten met directe afgifte naar Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte

Ropinirol tabletten met directe afgifte Totale dagelijkse dosering (mg)	Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte Totale dagelijkse dosering (mg)
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 Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte kan de dosering worden aangepast afhankelijk van de therapeutische respons (zie Initiële titratie en Therapeutisch regime hierboven).

Pediatrische patiënten

Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte wordt niet aanbevolen voor gebruik bij pediatrische patiënten jonger dan 18 jaar oud, vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep.

Ouderen

De klaring van ropinirol is met ongeveer 15% verminderd bij patiënten van 65 jaar en 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 de 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 dosering bij deze groep patiënten niet noodzakelijk is.

Een onderzoek naar het gebruik van ropinirol bij patiënten die lijden aan een eindstadium van een nierziekte (patiënten die hemodialyse ondergaan) heeft aangetoond dat een dosisaanpassing bij deze patiënten noodzakelijk is, op de hierna beschreven wijze. De initiële dosis Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte moet 2 mg eenmaal daags bedragen. Verdere dosisverhogingen moeten worden gebaseerd op de verdraagbaarheid en de werkzaamheid. De aanbevolen maximale dosis Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte 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.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Ropinirol Sandoz retard 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).

Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte dienen geheel te worden doorgeslikt en mogen niet worden gekauwd, gemalen of gedeeld omdat de deklaag bedoeld is om langdurige afgifte te verzekeren.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één 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 opmerken of 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. Verlaging van de dosering of staken van de therapie kan worden overwogen.

Psychiatrische of psychotische stoornissen

Patiënten met ernstige psychische of psychotische aandoeningen, of die in het verleden deze aandoeningen hebben gehad, dienen niet te worden behandeld met dopamineagonisten, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen 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 erop geattendeerd te worden dat in 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.

Dopamine Ontregelingssyndroom (DDS)

Ropinirol kan het Dopamine Ontregelingssyndroom veroorzaken, wat resulteert in een overmatig gebruik van het product. Een kleine subgroep van patiënten met Parkinson lijdt aan cognitieve en gedragsmatige verstoring die rechtstreeks kan worden toegeschreven aan het nemen van steeds grotere hoeveelheden van de medicatie, tegen medisch advies in en ver buiten de dosis die nodig is om hun motorische stoornis te behandelen.

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

Symptomen die wijzen op maligne neurolepticasyndroom werden gemeld bij het abrupt staken van een dopaminerge behandeling. Daarom wordt aanbevolen de behandeling geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 4.2).

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 dopamineagonisten en levodopa. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat er hallucinaties kunnen optreden.

Ropinirol Sandoz retard tabletten met verlengde afgifte zijn ontwikkeld om het geneesmiddel gedurende een periode van 24 uur af te geven. Als snelle maagdarmpassage optreedt, bestaat het risico op onvolledige vrijgifte van het geneesmiddel, en dat er een geneesmiddelrestant met de ontlasting wordt uitgescheiden.

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).

Ropinirol Sandoz retard tabletten bevatten lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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 dopamineantagonisten 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 oestrogeen 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 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 tabletten met directe afgifte van 2 mg driemaal daags) bij patiënten met de ziekte van Parkinson bracht aan het licht dat ciprofloxacin 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. ciprofloxacin, enoxacin of fluvoxamine.

Een farmacokinetische interactiestudie bij patiënten met de ziekte van Parkinson die ropinirol (in een dosering ropinirol tabletten met directe afgifte van 2 mg driemaal daags) en theofylline, een substraat voor CYP1A2, kregen, 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 de combinatie van vitamine K-antagonisten en ropinirol krijgen, zijn gevallen van onevenwichtige INR gerapporteerd. Verhoogd klinisch en biologisch toezicht (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 ropinirol kunnen tijdens de zwangerschap geleidelijk toenemen (zie rubriek 5.2).

Uit dieronderzoek 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

Ropinirol Sandoz retard kan een grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen hebben.

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 overlijden (bijvoorbeeld het bedienen van machines) voor henzelf of anderen oplevert, totdat dergelijke terugkerende slaapaanvallen en slaperigheid zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder per systeem/orgaanklasse en frequentie opgegeven. 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 (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

	In monotherapie	In aanvullende therapie
Immuunsysteemaandoeningen		
Niet bekend	overgevoeligheidsreacties (waaronder urticaria, angio-oedeem, huiduitslag, pruritus)	
Psychische stoornissen		
Vaak	hallucinaties	
		verwardheid
Soms	psychotische reacties (anders dan hallucinaties) waaronder delirium, wanen, paranoia	
Niet bekend	• agressie*	

	<i>stoornissen in de impulsbeheersing</i> - impulsbeheersingsstoornissen, pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder ropinirol (zie rubriek 4.4). - Dopamine Ontregelingssyndroom (DDS) - manie (zie rubriek 4.4)	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		
Zeer vaak	somnolentie syncope	dyskinesie*** somnolentie**
Vaak	- plotselinge slaapaanvallen - duizeligheid (waaronder vertigo)	
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>Maag Darmstelselaandoeningen</i>		
Zeer vaak	misselijkheid	misselijkheid****
Vaak	braken, buikpijn	
	obstipatie, zuurbranden	
<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	oedeem in de benen	
	perifeer oedeem	
Niet bekend	Dopamineagonistonttrekkingssyndroom inclusief apathie, onrust, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn*****	

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

** Somnolentie 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.

***** 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb Website: 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 dopamineantagonisten zoals neuroleptica of metoclopramide.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: dopamine-agonist, ATC-code: N04BC04.

Werkingsmechanisme

Ropinirol is een non-ergoline D2/D3-dopamineagonist die de dopaminereceptoren in het corpus striatum stimuleert. Ropinirol verkleint door stimulatie van dopaminereceptoren in het corpus striatum het dopaminetekort dat de ziekte van Parkinson kenmerkt.

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

Klinische werkzaamheid

In een 36 weken durende, dubbelblinde, uit drie perioden bestaande cross-overstudie, als monotherapie, uitgevoerd bij 161 patiënten in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson, werd aangetoond dat ropinirol tabletten met verlengde afgifte niet inferieur zijn aan ropinirol tabletten met directe afgifte wat betreft het primaire eindpunt, het verschil per behandeling in verandering ten opzichte van baseline in motorische score op de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (er werd een driepunts non-inferioriteitsmarge op de motorische UPDRS-score gedefinieerd). Het gecorrigeerde gemiddelde verschil tussen ropinirol tabletten met verlengde afgifte en ropinirol 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 het andere tabletpreparaat was er geen verschil in het bijwerkingenprofiel en minder dan 3% van de patiënten vereiste een dosisaanpassing (alle dosisaanpassingen betroffen toenames met één doseringsniveau. Bij geen van de patiënten was een dosisvermindering vereist).

In een 24 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerde parallelgroepstudie met ropinirol tabletten met verlengde afgifte bij patiënten met de ziekte van Parkinson die niet optimaal met levodopa onder controle waren, bleek een klinisch relevante en statistisch significante superioriteit ten opzichte van placebo op het primaire eindpunt, verandering ten opzichte van baseline in waaktijd 'off' (gecorrigeerde gemiddelde behandelverschil -1,7 uur (95% BI: [-2,34, -1,09], $p<0,0001$). Dit werd ondersteund door secundaire werkzaamheidsparameters van verandering ten opzichte van baseline in een totale waaktijd 'on' (+ 1,7 uur (95% BI: [1,06, 2,33], $p<0,0001$) en totale waaktijd 'on' zonder problematische 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 waaktijd 'on' met problematische dyskinesie, noch vanuit gegevens van de dagboekkaart, noch vanuit de UPDRS-gegevens.

Studie naar het effect 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 tabletten met directe afgifte eenmaal daags liet bij de dosering van 1 mg een

maximale toename van het QT-interval zien van 3,46 milliseconde (puntschatting) vergeleken met placebo. De bovenste grens van het eenzijdige 95% betrouwbaarheidsinterval voor het grootste gemiddelde effect was 7,5 milliseconde. Het effect van ropinirol bij hogere doseringen is niet systematisch onderzocht.

De beschikbare klinische data uit een grondige QT-studie duiden niet op een risico op QT-verlenging bij doses ropinirol tot 4 mg/dag. Een risico op QT-verlenging bij doses 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 mediane 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%. De T_{max} was vertraagd 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 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 metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de urine. De belangrijkste metaboliet is ten minste 100 maal minder potent dan ropinirol in diermodellen van 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 waargenomen na enkelvoudige en herhaalde orale toediening. Er is een grote interindividuele variabiliteit in farmacokinetische parameters waargenomen. Na het bereiken van steady-state 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 metabolieten 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 in 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 bij 150 mg/kg/dag (ongeveer vijfmaal de hoogste AUC van de MRHD). Er werden geen teratogene effecten waargenomen bij de rat bij doseringen van 120 mg/kg/dag (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 tijdens een langetermijnstudie bij de hoogste dosering (50 mg/kg/dag) degeneratie van het netvlies waargenomen, hetgeen waarschijnlijk in verband stond met een verhoogde blootstelling aan licht.

Genotoxiciteit

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

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. 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 echter beschouwd als soortspecifiek en vormen geen risico bij klinisch gebruik van ropinirol.

Veiligheidsfarmacologie

In vitro studies hebben aangetoond dat ropinirol hERG-gemedieerde stromen inhibeert. De IC_{50} 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

Kern van de tablet:

Hypromellose type 2208
Lactosemonohydraat
Watervrij colloïdaal silica
Carbomeren 4.000-11.000 cP
Castorolie, hydrogenaat
Magnesiumstearaat

Ropinirol Sandoz retard 2 mg, tabletten met verlengde afgifte:

Filmomhulling:

Hypromellose type 2910
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

Ropinirol Sandoz retard 4 mg and 8 mg, tabletten met verlengde afgifte:

Filmomhulling:

Hypromellose type 2910
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Tabletten zijn verkrijgbaar in dozen van 7, 10, 14, 21, 28, 30, 42, 60, 84 en 90 tabletten met verlengde afgifte in OPA/Al/PVC//Al blisterverpakkingen.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

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

RVG 106214 Ropinirol Sandoz retard 2 mg, tabletten met verlengde afgifte
RVG 106215 Ropinirol Sandoz retard 4 mg, tabletten met verlengde afgifte
RVG 106216 Ropinirol Sandoz retard 8 mg, tabletten met verlengde afgifte

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 maart 2011
Datum van laatste hernieuwing: 14 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6, 4.7, 4.8, 5.2 en 5.3: 28 november 2025