SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropinirol Krka 2 mg tabletten met verlengde afgifte
Ropinirol Krka 4 mg tabletten met verlengde afgifte
Ropinirol Krka 8 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ropinirol Krka 2 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 2 mg ropinirol (als hydrochloride).

Ropinirol Krka 4 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg ropinirol (als hydrochloride).

Ropinirol Krka 8 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 8 mg ropinirol (als hydrochloride).

Hulpstof(fen) met bekend effect:
Ropinirol Krka 2 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 156,48 mg lactose.

Ropinirol Krka 4 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 154,32 mg lactose.

Ropinirol Krka 8 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 149,99 mg lactose.

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

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

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 dat 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 een dosistitratie overwogen te worden (zie hierboven).

Als Ropinirol Krka 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 Krka tabletten met verlengde afgifte gebruikten. Bij Parkinsonpatiënten in een vergevorderd stadium kunnen tijdens de initiële titratie van ropinirol tabletten met verlengde afgifte in combinatie met levodopa dyskinesie optreden. In klinische studies is aangetoond dat een vermindering van de dosering van levodopa, de dyskinesie kan verbeteren (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).

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

Overgaan van Ropinirol Krka tabletten met directe afgifte naar Ropinirol Krka tabletten met verlengde afgifte

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

Ouderen
De klaring van ropinirol is ongeveer 15% lager bij patiënten van 65 jaar of ouder. Hoewel een aanpassing van de dosering niet vereist is, moet de dosering van ropinirol bij elke patiënt afzonderlijk getitreerd te worden, onder zorgvuldige controle van de tolerantie tot een optimale klinische respons wordt verkregen. Bij patiënten van 75 jaar of ouder kan worden overwogen om de dosering tijdens de start van de behandeling trager te verhogen.

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.

In een studie met ropinirol bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (patiënten in hemodialyse) werd aangetoond dat de dosering bij die patiënten als volgt moet worden aangepast: de aanbevolen startdosering van ropinirol tabletten met verlengde afgifte is 2 mg éénmaal daags. Daarna moet de dosering worden verhoogd volgens de tolerantie en de efficiëntie. De aanbevolen maximumdosering bij dialysepatiënten is 18 mg/dag. Aanvullende doses na hemodialyse zijn niet vereist (zie rubriek 5.2). Het gebruik van ropinirol bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) die niet regelmatig gehemodialyseerd worden, is niet onderzocht.

Pediatrische patiënten
Ropinirol Krka tabletten met verlengde afgifte worden niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.

Ropinirol Krka 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 Krka 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) zonder regelmatige hemodialyse.
- Leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Slaperigheid en plots optredende 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 opmerken of waarschuwingssignalen (zie rubriek 4.8). 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 Krka, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, agressief gedrag, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen dient een verlaging/geleidelijk afbouwen van de dosis overwogen te worden.

Manie
De patiënten moeten regelmatig worden gevolgd voor het optreden van manie. Patiënten en hulpverleners moeten weten dat symptomen van manie kunnen optreden met of zonder symptomen van impulscontrolestoornissen bij patiënten die worden behandeld met ropiniroltabletten. Als dergelijke symptomen optreden, moet worden overwogen om de dosering te verlagen/de medicatie geleidelijk stop te zetten.

Maligne neuroleptisch syndroom

Symptomen die wijzen op het maligne neuroleptisch syndroom zijn gemeld bij het abrupt staken van de dopaminerge behandeling. Het is daarom aanbevolen de behandeling geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 4.2).

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

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

Snelle gastro-intestinale transit
Ropinirol Krka tabletten met verlengde afgifte zijn ontworpen om het geneesmiddel gedurende een periode van 24 uur af te geven. Bij een snelle gastro-intestinale transit, bestaat het risico op onvolledige afgifte van het geneesmiddel en kunnen residu's van het geneesmiddel in de stoelgang voorkomen.

Hypotensie
Wegens het risico op hypotensie, wordt het meten van de bloeddruk aanbevolen, voornamelijk bij het begin van de behandeling, bij patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening (in het bijzonder coronaire insufficiëntie).

Ropinirol Krka tabletten met verlengde afgifte bevat lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, 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.

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 ciprofloxacine de C_{max} en AUC van ropinirol met 60% resp. 84% verhoogde, met een potentieel risico op bijwerkingen. Zodoende kan het nodig zijn om bij patiënten die al ropinirol gebruiken, de dosering hiervan aan te passen als wordt gestart of wordt gestopt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij CYP1A2 remmen zoals bijv. ciprofloxacine, enoxacine of fluvoxamine.

Een farmacokinetische interactiestudie bij patiënten met de ziekte van Parkinson met ropinirol (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.

Verhoogde plasmaconcentraties van ropinirol zijn waargenomen bij patiënten die met hoge doses oestrogeen worden behandeld. Bij patiënten die reeds hormoonvervangingstherapie (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.

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

Bij patiënten die een combinatie van vitamine K-antagonisten en ropinirol hebben gekregen, zijn gevallen van ontregeling van de INR (International Normalized Ratio) gerapporteerd. Een verhoogde klinische en laboratoriummonitoring (INR) is nodig.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van ropinirol bij zwangere vrouwen. Ropinirol concentraties kunnen geleidelijk toenemen tijdens de zwangerschap (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 worden gebruiken, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding
Ropinirol-gerelateerd materiaal bleek in de melk van lacterende ratten over te gaan. Het is onbekend of ropinirol en zijn metabolieten worden uitgescheiden in moedermelk. Een risico voor het zogende kind 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 van de mens. In vrouwelijke vruchtbaarheidsstudies bij ratten werden effecten op implantatie gezien, maar geen effecten op mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Ropinirol Krka heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten die met ropinirol worden behandeld en last hebben van hallucinaties, slaperigheid 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 systeemorgaanklasse 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 (>1/1000 tot <1/100); zelden (>1/10.000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).
Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken bij de ziekte van Parkinson met Ropinirol Krka tabletten met verlengde afgifte in doseringen van maximaal 24 mg/dag.

	In monotherapie	**In aanvullende therapie**
Immuunsysteemaandoeningen		
Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties (zoals urticaria, angio-oedeem, huiduitslag, jeuk)	
Psychische stoornissen		
Vaak	Hallucinaties	Verwarring
Soms	Psychotische reacties (andere dan hallucinaties) zoals delirium, wanen, paranoia	
Niet bekend	Pathologisch gokken, verhoogde libido, hyperseksualiteit, agressie, dwangmatig uitgeven of kopen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten, waaronder ropinirol (zie rubriek 4.4).	
Niet bekend	Manie (zie rubriek 4.4), agressiviteit*, “Dopamine Dysregulation Syndrome”	
Zenuwstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Slaperigheid	Slaperigheid**
	Syncope	Dyskinesie***
Vaak	Duizeligheid (inclusief vertigo), plotseling in slaap vallen	
Soms	Overmatige slaperigheid overdag *	
Bloedvataandoeningen		
Vaak		posturale hypotensie, hypotensie
Soms	Posturale hypotensie, hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, thorax- en mediastinumaandoeningen		
Soms	De hik	
Maagdarmstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Misselijkheid	Misselijkheid****
Vaak	Constipatie, zuurbranden	
	Braken, buikpijn	
Lever- en galaandoeningen		
Niet bekend	leverreacties, voornamelijk verhoogde leverenzymen	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		
Niet bekend	Spontane peniserectie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Vaak	Perifeer oedeem	
	Oedeem in de benen	
Niet bekend	Dopamine agonist withdrawal syndroom (inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn) *****.	

* Agressiviteit is in verband gebracht met psychotische reacties en dwangsymptomen.

** Slaperigheid werd zeer vaak gerapporteerd in klinische studies bij combinatietherapie met directe afgifte vorm, en vaak gerapporteerd in klinische studies bij een combinatietherapie met verlengde afgifte vorm.
***Bij patiënten in een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson, kan dyskinesie optreden tijdens de initiële titratie van ropinirol. In klinische studies werd aangetoond dat een vermindering van de dosering van levodopa, de dyskinesie kan verbeteren (zie rubriek 4.2).
****Misselijkheid werd zeer vaak gerapporteerd in klinische studies bij combinatietherapie met directe afgifte vorm, en vaak gerapporteerd in klinische studies bij een combinatietherapie met verlengde afgifte vorm.
***** Niet-motorische bijwerkingen kunnen optreden bij het afbouwen of stoppen van dopamine-agonisten, waaronder ropinirol (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: dopamineagonist, ATC-code: N04BC04.

Werkingsmechanisme
Ropinirol is een non-ergoline D2/D3 dopamine-agonist 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 crossover-studie, als monotherapie, uitgevoerd bij 161 patiënten in een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson, werd aangetoond dat Ropinirol Krka tabletten met verlengde afgifte niet inferieur te zijn aan Ropinirol Krka tabletten met directe afgifte op het primaire eindpunt, het verschil per behandeling in verandering ten opzichte van baseline in de motorische score op de Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (er werd een driepunts non-inferioriteitsmarge op de motorische UPDRS gedefinieerd). Het gecorrigeerde gemiddelde verschil tussen Ropinirol Krka tabletten met verlengde afgifte en Ropinirol Krka 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, placebo-gecontroleerde parallelgroep studie met Ropinirol Krka 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 ontwaaktijd '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 eenmaaldaags liet bij de dosering van 1 mg een maximale toename van het QT-interval zien van 3,46 milliseconden (puntschatting) vergeleken met placebo. De bovenste grens van het eenzijdige 95% betrouwbaarheidsinterval voor het grootste gemiddelde effect was 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 aan op QT-verlenging bij dosis 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.

Verdeling
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 werd geen wijziging in de farmacokinetiek van ropinirol waargenomen bij patiënten met ziekte van Parkinson met lichte tot matige nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die regelmatig gehemodialyseerd worden is de orale klaring van ropinirol met ongeveer 30% verminderd. Ook de orale klaring van de metabolieten SKF-104557 en SKF-89124 was verminderd met respectievelijk ongeveer 80% en 60%. Daarom is de aanbevolen maximumdosis beperkt tot 18 mg/dag bij deze patiënten met ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2).

Zwangerschap
Er wordt voorspeld dat fysiologische veranderingen tijdens de zwangerschap (inclusief verminderde CYP1A2-activiteit) geleidelijk zullen leiden tot een verhoogde maternale systemische blootstelling van ropinirol (zie ook rubriek 4.6).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit
In vruchtbaarheidsonderzoeken bij vrouwelijke ratten werden effecten gezien op implantatie vanwege het prolactineverlagende effect van ropinirol. Opgemerkt moet worden 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 bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen) afgenomen foetaal gewicht, bij 90 mg/kg/dag (ongeveer driemaal de hoogste AUC bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen) in toegenomen foetale dood en bij 150 mg/kg/dag (ongeveer vijfmaal de hoogste AUC bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen) in misvormingen van de tenen. Er waren geen teratogene effecten bij de rat bij 120 mg/kg/dag (ongeveer viermaal de hoogste AUC bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen) en geen indicatie van een effect tijdens organogenese bij konijnen wanneer alleen toegediend bij 20 mg / kg (9,5 maal de gemiddelde menselijke C_{max} bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen). Echter, ropinirol bij 10 mg / kg (4,8 keer de humane C_{max} bij de maximale aanbevolen dosis voor mensen) toegediend bij konijnen in combinatie met orale L-dopa produceerde een hogere incidentie en ernst van misvorming dan L-dopa alleen.

Toxicologie
Het toxicologische profiel wordt voornamelijk bepaald door de farmacologische werking van ropinirol: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, verlaagde bloeddruk en hartslag, ptose en speekselvloed. Alleen bij de albinorat werd degeneratie van het netvlies 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

Tabletkern:
Hypromellose type 2208
Lactosemonohydraat
Watervrij colloïdaal silicium
Carbomeren 4000-11000 mPa.s
Castorolie, hydrogenaat
Magnesiumstearaat

Ropinirol Krka 2 mg tabletten met verlengde afgifte:
Omhulling:
Hypromellose type 2910
Titaandioxide (E171)
Macrogol 400
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

Ropinirol Krka 4 mg en 8 mg tabletten met verlengde afgifte:
Omhulling:
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 kartonnen dozen van 10, 21, 28, 30, 42, 60, 84 en 90 tabletten met verlengde werking in OPA/Al/PVC//Al blisterverpakkingen.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

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

RVG 106219 Ropinirol Krka 2 mg tabletten met verlengde afgifte
RVG 106220 Ropinirol Krka 4 mg tabletten met verlengde afgifte
RVG 106221 Ropinirol Krka 8 mg tabletten met verlengde afgifte

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 september 2011
Datum van laatste verlenging: 14 november 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 15 mei 2026