


Ropinirol Aurobindo 0,25, 0,5, 1 en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 106922, 106925, 106926, 106927	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2007 Pag. 1 van 13

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ropinirol Aurobindo 0,25 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 0,25 mg ropinirol (als hydrochloride)

Hulpstof met bekend effect: bevat 47.71 mg lactose monohydraat/ filmomhulde tablet.

Ropinirol Aurobindo 0,5 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 0,5 mg ropinirol (als hydrochloride)

Hulpstof met bekend effect: bevat 47.43 mg lactose monohydraat/ filmomhulde tablet.

Ropinirol Aurobindo 1 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg ropinirol (als hydrochloride)

Hulpstof met bekend effect: bevat 46.86 mg lactose monohydraat/ filmomhulde tablet.

Ropinirol Aurobindo 2 mg, filmomhulde tabletten

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg ropinirol (als hydrochloride)

Hulpstof met bekend effect: bevat 45.72 mg lactose monohydraat/ filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ropinirol Aurobindo 0,25 mg, filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, ronde, biconvex, filmomhulde tabletten met de opdruk 'F' aan de ene kant en '61' aan de andere zijde.

Ropinirol Aurobindo 0,5 mg, filmomhulde tabletten

gele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'F' aan de ene kant en '62' aan de andere kant.

Ropinirol Aurobindo 1 mg, filmomhulde tabletten


Groen, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'F' aan de ene kant en '63' aan de andere kant.

Ropinirol Aurobindo 2 mg, filmomhulde tabletten

roze gekleurde, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'F' aan de ene kant en '64' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ropinirol Aurobindo 0,25, 0,5, 1 en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 106922, 106925, 106926, 106927	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2007 Pag. 2 van 13

Behandeling van de ziekte van Parkinson onder de volgende voorwaarden:

- Startbehandeling 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).

Voor de symptomatische behandeling van matige tot ernstige “idiopathisch Restless Legs Syndroom” (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Individuele dosistitratie op basis van de werkzaamheid en tolerantie wordt aanbevolen.

Ziekte van Parkinson

Volwassenen

Dagelijkse dosis

Ropinirol dient driemaal daags te worden ingenomen, bij voorkeur tijdens maaltijden om de gastro-intestinale tolerantie te vergroten.

Aanvang van de behandeling

De initiële dosis ropinirol is driemaal daags 0,25 mg gedurende 1 week. Vervolgens kan de dosis ropinirol verhoogd worden in stappen van 0,25 mg driemaal daags volgens onderstaand regime:

Tabel 1: dosistitratie (ziekte van Parkinson)


Week	1	2	3	4
Dosis ropinirol per keer (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Totale dagelijkse dosis ropinirol (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

Therapeutische dosering

Na de initiële 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. Bij een dosering van ropinirol tussen 3 en 9 mg/dag kan een therapeutische respons worden verwacht. Indien controle van de symptomen onvoldoende is of niet kan worden gehandhaafd, kan de dosis ropinirol worden verhoogd tot 24 mg per dag, deze dosis dient niet te worden overschreden. Doseringen van ropinirol van meer dan 24 mg per dag zijn niet onderzocht. Als de behandeling voor meer dan een paar dagen is onderbroken, dient deze opnieuw geïnitieerd te worden met dosistitratie (zoals hierboven beschreven). Als ropinirol wordt gebruikt als toevoeging bij levodopa, kan de dosering levodopa geleidelijk worden teruggebracht met ca. 20%. Bij Parkinson-patiënten in een vergevorderd stadium kunnen dyskinesieën optreden tijdens de aanvang van de behandeling met ropinirol in combinatie met levodopa. In klinische onderzoeken werd aangetoond dat een verlaging van de levodopa dosering dyskinesieklachten vermindert (zie rubriek 4.8).

Wanneer er van behandeling met een andere dopamineagonist wordt overgegaan op behandeling met ropinirol, dient het voorschrift van de fabrikant ten aanzien van het stoppen te worden opgevolgd alvorens met ropinirol te beginnen. Zoals ook bij andere dopamineagonisten het geval is, dient bij het stoppen met de behandeling met ropinirol het aantal dagelijkse doses gedurende één week geleidelijk te worden afgebouwd (zie rubriek 4.4).

Voor doseringen die niet mogelijk/praktisch zijn met deze sterktes, zijn er andere sterktes van dit geneesmiddel beschikbaar.

Ropinirol Aurobindo 0,25, 0,5, 1 en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 106922, 106925, 106926, 106927	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2007 Pag. 3 van 13

Restless Legs Syndroom

Dagelijkse dosis

Volwassenen. Ropinirol dient vlak voor het slapengaan te worden ingenomen, maar de dosis kan tot maximaal 3 uur voor het slapengaan worden ingenomen. Ropinirol kan met voedsel worden ingenomen om de gastro-intestinale verdraagbaarheid te vergroten.

Aanvang van de behandeling (week 1)

De aanbevolen aanvangsdosering is eenmaal daags 0,25 mg (toegediend zoals hierboven aangegeven) gedurende 2 dagen. Als deze dosering goed wordt verdragen, dan dient deze dosering verhoogd te worden tot 0,5 mg eenmaal daags gedurende de rest van week 1.

Behandelingsschema (vanaf week 2)

Na aanvang van de behandeling dient de dagelijkse dosering te worden verhoogd totdat een optimale therapeutische respons is bereikt. De gemiddelde dosering in klinisch onderzoek bij patiënten met matig tot ernstig Restless Legs Syndroom was eenmaal daags 2 mg.

De dosering kan worden verhoogd tot 1 mg eenmaal daags in week 2. Daarna kan de dosering in de volgende twee weken met 0,5 mg per week worden verhoogd tot een dosering van eenmaal daags 2 mg. Bij sommige patiënten kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van eenmaal daags 4 mg om een optimale verbetering te bereiken. In klinische onderzoeken werd de dosering verhoogd met 0,5 mg elke week tot eenmaal daags 3 mg en daarna met 1 mg tot de maximale aanbevolen dosering van eenmaal daags 4 mg, zoals aangegeven in tabel 2. Doseringen hoger dan 4 mg eenmaal daags zijn bij patiënten met Restless Legs Syndroom niet onderzocht.

Tabel 2: Dosistitratie (idiopatisch Restless Legs syndroom)

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

*Om een optimale verbetering te bereiken bij sommige patiënten

Na 3 maanden behandeling dient de respons van de patiënt op ropinirol te worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1). Op dat moment dient de voorgeschreven dosering en de noodzaak van het voortzetten van de behandeling te worden beoordeeld. Als de behandeling langer dan een paar dagen wordt onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart middels titratie van de dosis zoals hierboven genoemd.

Kinderen en Adolescenten

Ropinirol Aurobindo wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar oud, vanwege een gebrek aan gegevens over veiligheid en werkzaamheid in deze leeftijdsgroep.


Ouderen

De klaring van ropinirol is verminderd bij patiënten ouder dan 65 jaar. De dosering dient geleidelijk te worden verhoogd en getitreerd naar gelang het symptomatische effect.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met de ziekte van Parkinson met lichte tot matige nierfunctiestoornis (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. Ernstige nierinsufficiëntie is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Ropinirol Aurobindo 0,25, 0,5, 1 en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 106922, 106925, 106926, 106927	
Module 1 Administrative information and prescribing information	AUROBINDO
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2007 Pag. 4 van 13

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Ropinirol wordt in verband gebracht 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 het op te merken of waarschuwingssignalen. Dit verschijnsel is bij het Restless Legs Syndroom echter zeer zeldzaam. Patiënten dienen hierover niettemin 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 plotseling in slaap vallen, dienen van autorijden of het bedienen van machines af te zien. Een vermindering van de dosering of staken van de therapie kan overwogen worden.

Patiënten met psychiatrische of psychotische aandoeningen dienen alleen te worden behandeld met dopamineagonisten 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 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.

Maligne Neurolepticasyndroom (MNS)

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

Ropinirol mag niet worden gebruikt voor de behandeling van neuroleptische acathisie, tasikinesie (door neuroleptica geïnduceerde compulsieve neiging tot lopen) of secundair Restless Legs Syndroom (bijv. veroorzaakt door nierfalen, anemie door ijzerdeficiëntie of zwangerschap).


Gedurende de behandeling met ropinirol kan een paradoxale verergering van de klachten van Restless Legs Syndroom die eerder optraden (toename van de klachten) en het opnieuw optreden van klachten in de vroege morgen (vroege-ochtend-rebound) worden waargenomen. Wanneer dit gebeurt, moet de behandeling opnieuw worden beoordeeld en kan een aanpassing van de dosering of het staken van de behandeling worden overwogen.

Dit geneesmiddel bevat lactose.

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Voorzorgen voor gebruik

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).

Ropinirol Aurobindo 0,25, 0,5, 1 en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 106922, 106925, 106926, 106927	
Module 1 Administrative information and prescribing information	AUROBINDO
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2007 Pag. 5 van 13

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 Aurobindo bevat natrium

Dit geneesmiddel 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 (een geneesmiddel tegen misselijkheid en braken) is geen farmacokinetische interactie waargenomen die aanpassing van de dosering van deze geneesmiddelen noodzakelijk maakt. Domperidon gaat de dopaminerge werking van ropinirol perifeer tegen en passeert de bloed-hersenbarrière niet. Daarom is het nuttig als anti-emetikum bij patiënten die behandeld worden met centraal werkende dopamineagonisten.

Verhoogde plasmaconcentraties ropinirol zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met hoge doses oestrogenen. Bij patiënten die al hormoonvervangings therapie ondergaan, kan behandeling met ropinirol op de gebruikelijke wijze worden gestart. Het kan echter nodig zijn om de dosering van 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 studie bij Parkinsonpatiënten (met een dosering van ropinirol van 2 mg, driemaal daags) liet zien dat ciprofloxacin de C_{max} en de AUC van ropinirol met respectievelijk 60% en 84% verhoogde, met een mogelijk risico op bijwerkingen.

Daarom kan het nodig zijn om bij patiënten die al ropinirol gebruiken, de dosering van ropinirol aan te passen wanneer geneesmiddelen, waarvan bekend is dat zij CYP1A2 remmen, bijv. ciprofloxacin, enoxacin of fluvoxamine, worden gestart of gestaakt.

Een farmacokinetische interactiestudie met ropinirol (in een dosering van driemaal daags 2 mg) en theofylline, een substraat van CYP1A2, liet geen verandering zien in de farmacokinetiek van zowel ropinirol als theofylline. Daarom wordt niet verwacht dat ropinirol zal concurreren met het metabolisme van andere geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP1A2.

Gebaseerd op in-vitro data heeft ropinirol een beperkt vermogen om cytochroom P450 bij therapeutische doseringen te remmen. Daarom wordt niet verwacht dat ropinirol via een cytochroom P450-mechanisme de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen zal beïnvloeden.

Van roken is bekend dat het het CYP1A2-metabolisme induceert; daarom kan het bij patiënten die tijdens de behandeling met ropinirol stoppen of starten met roken nodig zijn de dosering aan te passen.

Ropinirol Aurobindo 0,25, 0,5, 1 en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 106922, 106925, 106926, 106927	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2007 Pag. 6 van 13

Neuroleptica en andere centraalwerkende dopamineantagonisten, zoals sulpiride of metoclopramide, kunnen de effectiviteit van ropinirol verminderen en daarom dient gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met ropinirol te worden vermeden.

Gelijktijdige toediening van ropinirol met antihypertensiva en antiaritmica is niet onderzocht.

In een onderzoek bij patiënten met de ziekte van Parkinson die digoxine gebruikten, werd geen interactie gezien die aanpassing van de dosering zou vereisen.

Er is geen informatie beschikbaar over mogelijke interactie tussen ropinirol en alcohol. Zoals bij andere centraalwerkende geneesmiddelen dienen patiënten voor het gebruik van ropinirol met alcohol te worden gewaarschuwd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van ropinirol bij zwangere vrouwen.

Uit dierproeven is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Aangezien het potentiële risico bij de mens onbekend is, wordt aanbevolen ropinirol niet te gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Ropinirol Aurobindo mag niet worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven, aangezien het de lactatie kan remmen.

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

Ropinirol kan invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

Patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor mogelijke duizeligheid (inclusief vertigo).

Patiënten die met ropinirol worden behandeld en last hebben van 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 levensgevaar (bijvoorbeeld het bedienen van machines) voor henzelf of anderen oplevert, totdat dergelijke terugkerende slaapaanvallen en slaperigheid zijn verdwenen (zie ook rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De bijwerkingen staan hieronder vermeld volgens systeem-/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).


Stoornissen in de impulsbeheersing

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).

Ziekte van Parkinson

Vaak en soms voorkomende bijwerkingen werden over het algemeen vastgesteld uit gepoolde veiligheidsgegevens van deelnemers aan klinisch onderzoek en werden genoteerd als hogere incidentie dan placebo. Zelden en zeer zelden voorkomende bijwerkingen werden over het algemeen vastgesteld uit post-marketinggegevens en verwijzen eerder naar het aantal meldingen dan naar de werkelijke frequentie.

Bijwerkingen gerapporteerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson tijdens klinische onderzoeken (in doseringen tot maximaal 24 mg/dag)

Ropinirol Aurobindo 0,25, 0,5, 1 en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 106922, 106925, 106926, 106927	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2007 Pag. 7 van 13

Immuunsysteemaandoeningen

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

Psychische stoornissen

Vaak: hallucinaties

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

Niet bekend: Dopamine ontregelingssyndroom

Gebruik in adjuvante therapie onderzoek:

Vaak: verwardheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: somnolentie

Vaak: duizeligheid (inclusief vertigo)

Soms: overmatige slaperigheid overdag en plotseling in slaap vallen

Ropinirol wordt in verband gebracht met slaperigheid en is soms in verband gebracht met een overmatige slaperigheid overdag en perioden van plotseling in slaap vallen.

Gebruik in onderzoek in monotherapie:

Zeer vaak: syncope

Gebruik in adjuvante therapie 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 vermindert (zie rubriek 4.2).

Bloedvataandoeningen

Soms: orthostatische hypotensie, hypotensie

Orthostatische hypotensie of hypotensie zijn zelden ernstig.

Maagdarmstelselaandoeningen

Gebruik in onderzoek in monotherapie:

Vaak: buikpijn, braken, brandend maagzuur

Gebruik in adjuvante therapie onderzoek:

Zeer vaak: misselijkheid

Vaak: brandend maagzuur

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: hepatische reacties, voornamelijk verhoogde leverenzymen.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Gebruik in onderzoek in monotherapie:

Vaak: oedeem in de benen


Niet bekend: Dopamineagonistonttrekkingssyndroom inclusief apathie, onrust, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn.

Post-marketinggegevens:

Bij de ziekte van Parkinson wordt ropinirol in verband gebracht met slaperigheid en is het soms (>1/1.000, < 1/100) in verband gebracht met overmatige slaperigheid overdag en perioden van plotseling in slaap vallen. Dit verschijnsel is echter zeer zeldzaam (< 1/10.000) bij het Restless Legs Syndroom.

Na behandeling met ropinirol zijn soms (>1/1.000, < 1/100) orthostatische hypotensie en hypotensie gemeld, zelden ernstig.

Restless Legs Syndroom

Ropinirol Aurobindo 0,25, 0,5, 1 en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 106922, 106925, 106926, 106927	
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2007 Pag. 8 van 13

Bij klinisch onderzoek naar het Restless Legs Syndroom kwam misselijkheid het vaakst voor (bij ongeveer 30% van de patiënten). De bijwerkingen waren gewoonlijk licht tot matig en werden ervaren aan het begin van de behandeling of na dosisverhoging. Slechts weinig patiënten trokken zich uit de klinische onderzoeken terug in verband met bijwerkingen.

Hieronder staan de bijwerkingen van ropinirol gedurende de 12-weken-durende klinische onderzoeken waarvan de incidentie 1,0% hoger was dan bij placebo, of die soms werden gemeld maar waarvan bekend was dat ze verband houden met ropinirol.

Bijwerkingen die werden gemeld in 12-weken-durende klinische onderzoeken naar Restless Legs Syndroom (ropinirol n=309, placebo n=307)

Psychische stoornissen

Vaak: nervositeit

Soms: verwardheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: syncope, slaperigheid, duizeligheid (waaronder vertigo)

Bloedvataandoeningen

Soms: orthostatische hypotensie, hypotensie

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: braken, misselijkheid

Vaak: buikpijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: vermoeidheid

Niet bekend: Dopamineagonistonttrekkingsyndroom inclusief apathie, onrust, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn.

In de open-label langetermijnonderzoeken werden soms hallucinaties gemeld.

Tijdens de behandeling met ropinirol kan een paradoxale verergering worden waargenomen van de symptomen van het Restless Legs Syndroom, nl. het eerder optreden (verergering), of het opnieuw optreden van symptomen in de vroege ochtend (vroege-ochtend-rebound).

Dopamineagonistonttrekkingsyndroom

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


Behandeling van bijwerkingen

Als patiënten significante bijwerkingen ervaren, dient dosisverlaging overwogen te worden. Als de bijwerking vermindert, kan weer een geleidelijke dosisverhoging worden ingesteld. Er kunnen zo nodig geneesmiddelen tegen misselijkheid worden gebruikt die geen centraalwerkende dopamineantagonisten zijn, zoals domperidon.

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

Ropinirol Aurobindo 0,25, 0,5, 1 en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 106922, 106925, 106926, 106927	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2007 Pag. 9 van 13

In klinische studies zijn geen gevallen van opzettelijke overdosering met ropinirol voorgekomen. Het is de verwachting dat de symptomen van een overdosis ropinirol verband houden 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 groep: dopaminerge stoffen, dopamineagonisten
ATC-code: N04BC04.

Ropinirol is een non-ergoline dopamineagonist.

• **Ziekte van Parkinson**

Ropinirol verlicht de gevolgen van het dopaminetekort dat als gevolg van de ziekte van Parkinson wordt veroorzaakt. Dit geschiedt door stimulatie van dopaminereceptoren in het striatum.

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

• **Restless Legs Syndroom**


Klinische werkzaamheid

Ropinirol dient alleen te worden voorgeschreven aan patiënten met matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom. Een matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom wordt gewoonlijk bij patiënten gezien die lijden aan slapeloosheid of ernstig ongemak in de ledematen. In de 12-weken-durende onderzoeken naar de werkzaamheid werden patiënten met Restless Legs Syndroom gerandomiseerd naar ropinirol of placebo, en werden de effecten op de scores op de IRLS-schaal in week 12 vergeleken met de waarden bij aanvang. De gemiddelde dosis ropinirol voor de patiënten met matige tot ernstige klachten 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 gecorrigeerde behandelingsverschil voor de verandering vanaf de uitgangspositie in de totale score op de IRLS-schaal in week 12 Last Observation Carried Forward (LOCF) Intention To Treat-populatie -4,0 punten (95% CI -5,6, -2,4, $p < 0,0001$; gemiddelde IRLS-punten bij aanvang en in week 12 LOCF: ropinirol 28,4 en 13,5; placebo 28,2 en 17,4).

In een 12-weken-durend, placebogecontroleerd polysomnografieonderzoek bij patiënten met Restless Legs Syndroom werd het effect van de behandeling met ropinirol op de periodieke beenbewegingen tijdens de slaap onderzocht. Vanaf de aanvang tot week 12 werd een statistisch significant verschil in de periodieke beenbewegingen tijdens de slaap waargenomen tussen ropinirol en placebo.

Hoewel er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn om de werkzaamheid van ropinirol bij Restless Legs Syndroom op lange termijn afdoende aan te tonen (zie rubriek 4.2), vertoonden patiënten die gedurende een onderzoek van 36 weken ropinirol bleven gebruiken een significant lagere recidivering dan patiënten die naar placebo gerandomiseerd waren (33% versus 58%; $p = 0,0156$).

Een gecombineerde analyse van gegevens van patiënten met matig tot ernstig Restless Legs Syndroom uit de vier placebogecontroleerde onderzoeken van 12 weken gaf aan dat patiënten die ropinirol kregen een significante verbetering lieten zien van de parameters van de Medical Outcome Study Sleep Scale (scores van 0-100, met uitzondering van de hoeveelheid slaap) ten opzichte van placebo. De gecorrigeerde behandelingsverschillen tussen ropinirol en placebo waren: verstoring van de slaap (-15,2, 95% CI -19,37, -10,94; $p < 0,0001$), hoeveelheid slaap (0,7 uur, 95% CI 0,49, 0,94; $p < 0,0001$), kwaliteit van de slaap (18,6, 95% CI 13,77, 23,45; $p < 0,0001$) en slaperigheid overdag (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23; $p < 0,0001$).

Ropinirol Aurobindo 0,25, 0,5, 1 en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 106922, 106925, 106926, 106927	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2007 Pag. 10 van 13

Een reboundverschijnsel na staken van de ropinirolbehandeling (end-of-treatment- rebound) kan niet worden uitgesloten. Hoewel in klinische onderzoeken de gemiddelde totale IRLS-scores 7-10 dagen na staken van de behandeling hoger waren bij patiënten die ropinirol kregen dan bij patiënten met placebo, waren de symptomen bij patiënten met ropinirol na staken van de behandeling doorgaans niet ernstiger dan bij aanvang.

In de klinische onderzoeken behoorden de meeste patiënten tot het blanke ras.

Studie naar de effecten van ropinirol op cardiale repolarisatie

Een grondige QT studie bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers met doseringen van 0,5, 1, 2 en 4 mg ropinirol filmomhulde tabletten (directe afgifte) eenmaal daags, liet bij een dosering van 1 mg een maximale verhoging van het QT interval zien van 3.46 milliseconden (puntschatting) vergeleken met placebo. De bovenste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het grootste gemiddelde effect was 7.5 milliseconden. Het effect van ropinirol bij hogere doseringen is niet systematisch onderzocht. De beschikbare klinische data over het gebruik van ropinirol voor de ziekte van Parkinson tonen geen risico aan op QT verlenging bij doseringen tot 24 mg/dag. Een risico op QT verlenging bij doseringen tot 24 mg/dag kan echter niet worden uitgesloten omdat dit niet is onderzocht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid van ropinirol bedraagt ongeveer 50% (36-57%). Orale absorptie van ropinirol filmomhulde (directe afgifte) tabletten verloopt snel met een mediaan tijd van het bereiken van de piekconcentraties van 1,5 uur na inname. Een maaltijd met een hoog vetgehalte verlaagt de absorptie van ropinirol, aangetoond door een vermindering van mediaan T_{max} van 2,6 uur en een vermindering van C_{max} van gemiddeld 25%.

Distributie

Plasma-eiwitbinding van ropinirol is laag (10-40%).

Ropinirol heeft een groot verdelingsvolume (ongeveer 7 l/kg), wat consistent is met het sterk lipofiele karakter van het middel.

Metabolisme

Ropinirol wordt voornamelijk geklaard door cytochrom P450 iso-enzym CYP1A2 en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de urine. De belangrijkste metaboliet is ten minste 100 maal minder potent dan ropinirol in diermodellen voor dopaminerge functie.

Eliminatie


Ropinirol wordt geklaard van de systemische circulatie met een gemiddelde eliminatie halfwaardetijd van ongeveer 6 uur. De toename van systemische blootstelling (C_{max} en AUC) aan ropinirol is ongeveer proportioneel over het gehele therapeutische doseringsgebied. Er is geen verandering in orale klaring van ropinirol waargenomen na enkelvoudige of herhaalde toediening. Er zijn grote interindividuele verschillen waargenomen in de farmaco-kinetische parameters.

Lineariteit

De farmacokinetiek van ropinirol is in het algemeen lineair (C_{max} en AUC) binnen het therapeutisch bereik tussen 0,25 mg en 4 mg, na een enkelvoudige dosis en na herhaalde doseringen.

Populatiegerelateerde kenmerken

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is een vermindering van de systemische klaring van ropinirol van circa 30% mogelijk. Bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min) is geen verandering in de farmacokinetiek van ropinirol waargenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

Ropinirol Aurobindo 0,25, 0,5, 1 en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 106922, 106925, 106926, 106927	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2007 Pag. 11 van 13

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit: Toediening van ropinirol aan zwangere ratten in voor het moederdier toxische doseringen leidde tot een verminderd foetaal lichaamsgewicht bij 60 mg/kg (ongeveer tweemaal de AUC bij de maximale dosis bij de mens), een verhoogde foetale sterfte bij 90 mg/kg (ongeveer 3 maal de AUC bij de maximale dosis bij de mens) en misvormingen van vingers of tenen bij 150 mg/kg (ongeveer 5 maal de AUC bij de maximale dosis bij de mens). Er waren geen teratogene effecten bij de rat bij 120 mg/kg (ongeveer 4 maal de AUC bij de maximale dosis bij de mens) en er waren geen aanwijzingen van een effect op de ontwikkeling bij konijnen.

Toxicologie: Het toxicologische profiel wordt hoofdzakelijk bepaald door de farmacologische activiteit van het geneesmiddel: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, verlaagde bloeddruk en hartslag, ptosis en overvloedige speekselvorming. Alleen bij albinoratten werd retinale degeneratie waargenomen bij een langetermijnonderzoek met de hoogste dosering (50 mg/kg), die waarschijnlijk samenhangt met een verhoogde blootstelling aan licht.

Genotoxiciteit: Bij de gebruikelijke in-vitro- en in-vivo-testen is geen genotoxiciteit waargenomen.

Carcinogeniciteit: Twee-jaar-durende onderzoeken bij muizen en ratten met doseringen tot 50 mg/kg brachten geen carcinogeen effect aan het licht bij muizen. Bij ratten waren hyperplasie van Leydigcellen en testiculair adenoom de enige schadelijke effecten, als gevolg van het hypoprolactinemisch effect van ropinirol. Deze laesies worden als een soortspecifiek verschijnsel beschouwd en vormen geen risico voor het klinische gebruik van ropinirol.

Veiligheidsfarmacologie: In vitro-onderzoeken hebben aangetoond dat ropinirol hERG-gemedieerde stromen remt. De IC50 is ten minste 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


Tabletkern:

lactose-monohydraat,
Microkristallijne cellulose,
Croscarmellose-natrium,
Magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

Ropinirol Aurobindo 0,25 mg, filmomhulde tabletten
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Polysorbaat 80

Ropinirol Aurobindo 0,5 mg, filmomhulde tabletten
Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Ijzeroxide geel (E172)
Rood ijzeroxide (E172)

Ropinirol Aurobindo 0,25, 0,5, 1 en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 106922, 106925, 106926, 106927	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2007 Pag. 12 van 13

Ropinirol Aurobindo 1 mg, filmomhulde tabletten

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Ijzeroxidegeel (E172)
Indigotine (E 132)

Ropinirol Aurobindo 2 mg, filmomhulde tabletten

Hypromellose
titaandioxide (E 171)
macrogol
ijzeroxide geel (E172)
rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar
Houdbaarheid na openen van HDPE-fles: 3 maanden

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

Ropinirol Aurobindo tabletten zijn verkrijgbaar in polyamide / aluminium / PVC - Aluminium blisterverpakking en wit ondoorzichtige HDPE-fles met polypropyleen dop met droogmiddel (silicagel)

Ropinirol Aurobindo 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg en 2 mg filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in flessen van 100 filmomhulde tabletten of in blisterverpakkingen van 12, 14, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 63, 84, 90, 100, 105, 126, 147 en 210 filmomhulde tabletten.


Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel 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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN, Baarn
Nederland

Ropinirol Aurobindo 0,25, 0,5, 1 en 2 mg, filmomhulde tabletten RVG 106922, 106925, 106926, 106927	
Module 1 Administrative information and prescribing information	AUROBINDO
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2007 Pag. 13 van 13

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

Ropinirol Aurobindo 0,25 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106922
Ropinirol Aurobindo 0,5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106925
Ropinirol Aurobindo 1 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106926
Ropinirol Aurobindo 2 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106927

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 april 2012.

Datum van laatste verlenging: 25-04-2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 29 juli 2020