


Ropinirol Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106929	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2305	Pag. 1 van 12

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropinirol Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk filmomhulde tablet bevat 5 mg ropinirol (als hydrochloride)

Hulpstof met bekend effect: bevat 42.3 mg lactose monohydraat/ filmomhulde tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Blauw gekleurde, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met de opdruk 'F' aan de ene kant en '70' aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ropinirol Aurobindo 5 mg is geïndiceerd voor:

- de behandeling van de ziekte van Parkinson onder de volgende voorwaarden:
 - Aansvangsbehandeling als monotherapie om 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

Ziekte van Parkinson

Dosering

Volwassenen

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


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 _	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

Ropinirol Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106929	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2305	Pag. 2 van 12

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 of niet blijvend is na de hierboven beschreven initiële titratie, 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 klinisch onderzocht.

Indien 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 afhankelijk van de symptomatische respons. In klinische onderzoeken werd de levodopadosering geleidelijk teruggebracht met ca. 20% bij patiënten die ropinirol als toegevoegde behandeling kregen. 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 kan verminderen (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.

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 met ongeveer 15% verminderd bij patiënten ouder dan 65 jaar. De dosering dient geleidelijk te worden verhoogd en individueel 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).

Een onderzoek naar het gebruik van ropinirol bij patiënten die in het eindstadium van een nierziekte zijn (patiënten die hemodialyse ondergaan) heeft aangetoond dat een dosisaanpassing bij deze patiënten noodzakelijk is, op de hierna beschreven wijze. De startdosering ropinirol is 0,25 mg driemaal daags. Verdere dosisverhogingen moeten worden gebaseerd op de verdraagbaarheid en de werkzaamheid. De aanbevolen maximale dosering ropinirol bedraagt 18 mg/dag bij patiënten die regelmatig hemodialyse ondergaan. Na hemodialyse zijn geen aanvullende doseringen noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Ropinirol Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106929	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2305	Pag. 3 van 12

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

Voor oraal gebruik.

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 periodes van plotselinge slaapaanvallen

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 geïnformeerd te worden en hen dient 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.

Psychiatrische of psychotische stoornissen

Patiënten met (een voorgeschiedenis van) ernstige psychiatrische of psychotische aandoeningen dienen alleen te worden behandeld met dopamineagonisten als de potentiële voordelen zwaarwegender worden geacht dan de risico's.

Impulsbeheersingsstoornissen


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 voor de ziekte van Parkinson, waaronder ropinirol, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Als dergelijke symptomen zich ontwikkelen dient dosisreductie/geleidelijk stoppen van de behandeling te worden overwogen.

Manie

Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan van een manie. Patiënten en verzorgers moeten zich ervan bewust zijn dat, bij patiënten die met ropinirol worden behandeld, symptomen van een manie kunnen optreden met of zonder de symptomen van impulsbeheersingsstoornissen. Een dosisreductie/geleidelijk staken moet worden overwogen als zich dergelijke symptomen ontwikkelen.

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 Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106929	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2305	Pag. 4 van 12

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.

Hypotensie

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

Dopamine-agonist onttrekkingssyndroom (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

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

Hallucinaties

Hallucinaties zijn bekend als een bijwerking van de behandeling met dopamineagonisten en levodopa. Patiënten moeten worden geïnformeerd dat er hallucinaties kunnen optreden.

Ropinirol Aurobindo bevat lactose

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

Ropinirol Aurobindo bevat natrium


Dit medicijn 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.

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.

Domperidon gaat de dopaminerge werking van ropinirol perifeer tegen en passeert de bloed-hersenbarrière niet. Daarom is het nuttig als anti-emeticum bij patiënten die behandeld worden met centraal werkende dopamineagonisten.

Ropinirol Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106929	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2305	Pag. 5 van 12

Verhoogde plasmaconcentraties ropinirol zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met hoge doses oestrogenen. Bij patiënten die reeds hormoonvervangings therapie (HRT) 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 bij patiënten met de ziekte van Parkinson) liet zien dat ciprofloxacine de C_{max} en de AUC van ropinirol met respectievelijk 60% en 84% verhoogde, met een mogelijk risico op bijwerkingen. Zodoende 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. ciprofloxacine, enoxacine 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, bracht geen verandering 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.

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 centraal werkende geneesmiddelen dienen patiënten voor het gebruik van ropinirol met alcohol te worden gewaarschuwd.

Bij patiënten die een combinatie kregen van vitamine-K-antagonisten en ropinirol zijn gevallen van onevenwichtige INR gemeld. Een verscherpte klinische en biologische bewaking (INR) is gerechtvaardigd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding


Zwangerschap

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

Uit dierproeven is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Aangezien het potentiële risico 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.

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

Ropinirol Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106929	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2305	Pag. 6 van 12

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van ropinirol op de vruchtbaarheid bij de mens. In onderzoeken naar de vruchtbaarheid bij vrouwelijke ratten zijn er effecten waargenomen op de implantatie, maar er werden geen effecten gezien op de vruchtbaarheid bij de mannelijke ratten (zie rubriek 5.3).

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

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 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 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

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

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).

Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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)

Immuunsysteemaandoeningen

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

Psychische stoornissen

Vaak: Hallucinaties

Ropinirol Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106929	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2305 Pag. 7 van 12

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

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

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

** Impulsbeheersingsstoornissen: een ziekelijke neiging tot gokken, verhoogd libido, hypersexualiteit, dwangmatig geld uitgeven of aankopen doen, overmatig eten en dwangmatig eten kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten zoals ropinirol (zie rubriek 4.4).

Gebruik in adjuvante therapie onderzoek

Vaak: Verwarring

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: Somnolentie

Vaak: Duizeligheid (inclusief vertigo)

Soms: Plotselinge slaapaanvallen, overmatige slaperigheid overdag

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.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: De hik

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: Misselijkheid

Vaak: Maagzuur

Gebruik in onderzoek in monotherapie:

Vaak: Buikpijn, braken

Gebruik in adjuvante therapie onderzoek:

Zeer vaak: Misselijkheid


Vaak: Brandend maagzuur

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: Spontane peniserectie

Lever- en galaandoeningen:

Niet bekend: Hepatische reacties, voornamelijk verhoogde leverenzymen

Ropinirol Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106929	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2305 Pag. 8 van 12

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Gebruik in onderzoek in monotherapie:

Vaak: Perifeer oedeem (inclusief oedeem in de benen)

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

Post-marketinggegevens

Bij de ziekte van Parkinson wordt ropinirol in verband gebracht met slaperigheid en is het soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) orthostatische hypotensie en hypotensie gemeld, zelden ernstig.

Dopamine-agonist-onttrekkingssyndroom

Er kunnen niet-motorische bijwerkingen optreden wanneer de dosering met dopamine-agonisten, inclusief ropinirol, wordt afgebouwd of de behandeling wordt 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 zonodig geneesmiddelen tegen misselijkheid worden gebruikt die geen centraal-werkende 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

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.

Werkingsmechanisme

Ropinirol is een non-ergoline D2/D3 dopamine-agonist die de dopaminereceptoren in het corpus striatum stimuleert.

Ziekte van Parkinson

Ropinirol Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106929	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2305	Pag. 9 van 12

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 corpus striatum.

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

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 4 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

De binding van ropinirol aan plasmaproteïnen is laag (10-40%)

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

Biotransformatie

Ropinirol wordt voornamelijk geklaard door cytochroom 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

Ouderen

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is een vermindering van de systemische klaring van ropinirol van circa 30% mogelijk.

Ropinirol Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106929	
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 2305 Pag. 10 van 12

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 (creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min). Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis.

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).

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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxicologie

In vruchtbaarheidsonderzoeken bij vrouwelijke ratten werden effecten waargenomen op de implantatie als gevolg van het prolactine-verlagende effect van ropinirol. Er moet worden opgemerkt dat prolactine niet essentieel is voor implantatie bij mensen.

De toediening van ropinirol aan zwangere ratten in voor het moederdier toxische doseringen leidde tot een verminderd foetaal lichaamsgewicht bij 60 mg/kg/dag (ongeveer tweemaal de AUC bij de maximale dosis bij de mens (Maximum Recommended Human Dose – MRHD)), toegenomen foetale sterfte bij doseringen van 90 mg/kg/dag (ongeveer 3 maal de AUC bij de MRHD) en misvormingen van vingers of tenen bij 150 mg/kg/dag (ongeveer 5 maal de AUC bij de MRHD). Er waren geen teratogene effecten bij de rat bij 120 mg/kg/dag (ongeveer 4 maal de AUC bij 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 hoofdzakelijk bepaald door de farmacologische activiteit van ropinirol: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, verlaagde bloeddruk en hartslag, ptosis en overvloedige speekselvorming. Alleen in de albinorat werd retinale degeneratie waargenomen bij een lange-termijnstudie met de hoogste dosering (50 mg/kg/dag), die waarschijnlijk in verband kan worden gebracht met een verhoogde blootstelling aan licht.

Genotoxiciteit

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

Carcinogenese

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 Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106929	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2305	Pag. 11 van 12

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

Hypromellose
Titaandioxide (E 171)
Macrogol
Polysorbaat 80
Indigotine (E 132)

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 filmomhulde tabletten zijn verkrijgbaar in wit ondoorzichtige HDPE-fles met polypropyleen dop met droogmiddel (silicagel): 100 filmomhulde tabletten.

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.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften

Ropinirol Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten	RVG 106929	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 2305	Pag. 12 van 12

te worden vernietigd.

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

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

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

Ropinirol Aurobindo 5 mg, filmomhulde tabletten RVG 106929

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 april 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 t/m 4.8 en 5.1 t/m 5.3: 20 juli 2023