

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
ropinirol		RVG 108341
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte bevat 2 mg ropinirol (als ropinirolhydrochloride)

Elke tablet Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte bevat 4 mg ropinirol (als ropinirolhydrochloride)

Elke tablet Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte bevat 8 mg ropinirol (als ropinirolhydrochloride)

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 2 mg tablet met verlengde afgifte bevat 1,800 mg lactosemonohydraat.

Elke 4 mg tablet met verlengde afgifte bevat 0,8100 mg zonnegeel (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

2 mg tablet met verlengde afgifte: roze, ronde biconvexe tabletten met een diameter van $6,8 \pm 0,1$ mm en een dikte van $5,5 \pm 0,2$ mm.

4 mg tablet met verlengde afgifte: licht-bruine, ovale biconvexe tabletten met afmetingen van $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$ mm en een dikte van $5,3 \pm 0,2$ mm.

8 mg tablet met verlengde afgifte: rode, ovale biconvexe tabletten met afmetingen van $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$ mm en een dikte van $5,2 \pm 0,2$ 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).

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	---------------	---------------	-------------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108341	
ropinirol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 2

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

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

Initiële titratie

De startdosering van ropinirol tabletten met verlengde afgifte is 2 mg eenmaal daags gedurende de eerste week. Dit dient in de tweede week van behandeling te worden verhoogd tot 4 mg eenmaal daags. Bij een dosering van 4 mg ropinirol tabletten met verlengde afgifte eenmaal daags kan een therapeutische respons worden verwacht.

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 filmomhulde tabletten (met directe 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 eenmaal daagse dosering van 4 mg ropinirol tabletten met verlengde afgifte, kan de dagelijkse dosis worden verhoogd met 2 mg per week of een langere intervalperiode, tot een dosering van eenmaal daags 8 mg 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 worden verhoogd met 2 mg tot 4 mg in tweewekelijkse of langere intervalperiodes. De maximale dagelijkse dosering van ropinirol tabletten met verlengde afgifte is 24 mg.

Het wordt aangeraden dat patiënten het minimale aantal ropinirol tabletten met verlengde afgifte krijgen voorgeschreven om de benodigde dosering te bereiken, door het gebruik van de hoogst beschikbare tabletsterktes 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 retard CF tabletten met verlengde afgifte worden gebruikt als toevoeging bij levodopa, kan de dosering levodopa geleidelijk worden teruggebracht, afhankelijk van de klinische respons. In klinische onderzoeken werd de dosis levodopa geleidelijk verminderd met ca. 30% bij patiënten die tegelijkertijd ropinirol tabletten met verlengde afgifte gebruikten. Bij Parkinson-patiënten in een vergevorderd stadium

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108341	
ropinirol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 3

kunnen dyskinesieën optreden tijdens de aanvang van de behandeling met Ropinirol retard CF 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 dopamine-agonist 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.

Stoppen met de behandeling

Abrupt stoppen met dopaminerge behandelingen kan lijden tot het ontwikkelen van een maligne neurolepticumsyndroom (zie rubriek 4.4).

Zoals dat ook bij andere dopamine-agonisten 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 filmomhulde tabletten (met directe afgifte) naar Ropinirol retard CF tabletten met verlengde afgifte

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

Overgaan van ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) naar Ropinirol retard CF tabletten met verlengde afgifte

Ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) Totale dagelijkse dosering (mg)	Ropinirol 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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
ropinirol		RVG 108341
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 4

Na het overgaan op Ropinirol retard CF tabletten met verlengde afgifte kan de dosering worden aangepast afhankelijk van de therapeutische respons (zie Aanvang van de behandeling en Therapeutische dosering hierboven).

Pediatrie patiënten

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

Ouderen

De klaring van ropinirol is met ongeveer 15% verminderd bij patiënten ouder van 65 jaar of ouder. Alhoewel een dosisaanpassing niet noodzakelijk is, moet de dosering individueel getitreerd worden, waarbij nauwkeurig de verdraagbaarheid bewaakt wordt om tot een optimale klinische respons te komen. Voor patiënten van 75 jaar en ouder kan een langzamere titratie tijdens de aanvang van de behandeling worden overwogen.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min) werd geen verandering in de klaring van ropinirol waargenomen, hetgeen aangeeft dat aanpassing van de dosis bij deze groep patiënten niet noodzakelijk is.

Een onderzoek naar het gebruik van ropinirol bij patiënten die lijden aan een eindstadium van een nierziekte (patiënten die hemodialyse ondergaan) heeft aangetoond dat een dosisaanpassing bij deze patiënten noodzakelijk is, op de hierna beschreven wijze. De aanbevolen initiële dosis Ropinirol retard CF is 2 mg eenmaal daags. Verdere dosisverhogingen moeten worden gebaseerd op de verdraagbaarheid en de werkzaamheid. De aanbevolen maximale dosis Ropinirol retard CF bedraagt 18 mg/dag bij patiënten die regelmatig hemodialyse ondergaan.

Na hemodialyse zijn geen aanvullende doseringen noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Het gebruik van ropinirol bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min) zonder regelmatige hemodialyse is niet onderzocht.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108341	
ropinirol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 5

- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) zonder regelmatige hemodialyse.
- Leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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. Patiënten dienen hierover geïnformeerd te worden en geadviseerd te worden voorzichtig te zijn tijdens autorijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met ropinirol. Patiënten die last gehad hebben van slaperigheid en/of het optreden van een plotselinge slaapaanval, dienen van autorijden of het bedienen van machines af te zien. Een vermindering van de dosering of staken van de therapie zou overwogen kunnen worden.

Patiënten met ernstige psychiatrische of psychotische aandoeningen, of die in het verleden deze aandoeningen hebben gehad, dienen niet te worden behandeld met dopamine-agonisten, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de risico's.

Ropinirol kan dopamine dysregulatie syndroom (DDS) veroorzaken, resulterend in overmatig gebruik van het product.

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 wordt aanbevolen de behandeling te heroverwegen.

Maligne neurolepticumsyndroom

Symptomen die wijzen op het maligne neurolepticumsyndroom zijn gemeld bij het abrupt staken van een dopaminerge behandeling. Daarom wordt aangeraden om de behandeling geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 4.2).

Ropinirol retard CF tabletten zijn ontwikkeld om geneesmiddel af te geven gedurende een periode van 24 uur. Indien zich een snelle gastro-intestinale overgang voordoet, kan er een risico zijn op onvolledige afgifte van het geneesmiddel en op het verdwijnen van een residu van het geneesmiddel via de ontlasting.

Vanwege het risico op hypotensie wordt controle van de bloeddruk aanbevolen, in het bijzonder bij aanvang van de behandeling bij patiënten met ernstige hart- en vaatandoeningen (in het bijzonder bij coronaire insufficiëntie).

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108341	
ropinirol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 6

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.

Hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte

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

Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte

Dit middel bevat zonnegeel (E110), dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tussen ropinirol en levodopa of domperidon is geen farmacokinetische interactie waargenomen die aanpassing van de dosering van deze geneesmiddelen noodzakelijk maakt.

Neuroleptica en andere centraal werkende dopamine-antagonisten zoals sulpiride of metoclopramide kunnen de werkzaamheid van ropinirol verminderen en daarom dient het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen te worden vermeden.

Verhoogde plasmaconcentraties van ropinirol zijn waargenomen bij patiënten die met hoge doses oestrogeen worden behandeld. Bij patiënten die reeds hormoonvervangingstherapie (HRT) ondergaan, kan op de normale wijze met de behandeling met ropinirol worden begonnen. Als de HRT echter wordt gestaakt of juist gestart tijdens de behandeling met ropinirol, kan het nodig zijn de dosis ropinirol aan te passen op geleide van de klinische respons.

Ropinirol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P450-enzym CYP1A2. Een farmacokinetische studie (met een dosering ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) van 2

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108341	
ropinirol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 7

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 (met een dosering ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) van 2 mg, driemaal daags) en theofylline, een substraat voor CYP1A2, bracht geen verandering aan het licht in de farmacokinetiek van zowel ropinirol als theofylline.

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens voor het gebruik van ropinirol bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Daarom wordt aanbevolen ropinirol niet tijdens de zwangerschap te gebruiken, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Ropinirol dient niet te worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven omdat het de lactatie kan remmen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen menselijke vruchtbaarheid gegevens beschikbaar.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108341	
ropinirol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 8

Gerapporteerde bijwerkingen worden hieronder per orgaansysteem 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 ($\geq 1/10$);

vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$);

soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$);

zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$);

zeer zelden ($< 1/10.000$),

niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

	<u>In monotherapie</u>	<u>In aanvullende therapie</u>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>		
Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties (waaronder urticaria, angio oedeem, uitslag, pruritus)	
<i>Psychische stoornissen</i>		
Vaak	Hallucinaties	
		Verwarring
Soms	Psychotische reacties (anders dan hallucinaties) waaronder delirium, wanen, paranoia.	
Niet bekend	Ziekelijke neiging tot gokken, toegenomen libido, hypersexualiteit, compulsief geld uitgeven of aankopen doen, zich te buiten gaan aan eten en compulsief eten kunnen voorkomen in patiënten die worden behandeld met dopamine agonisten inclusief Ropinirol retard CF (zie rubriek 4.4. 'Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik')	
Niet bekend*	Agressie*, Dopamine Dysregulatie Syndroom (DDS)	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		
Zeer vaak	Slaperigheid	Slaperigheid**
	Syncope	Dyskinesie***
Vaak	Duizeligheid (inclusief vertigo)	

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	----------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
ropinirol		RVG 108341
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 9

Soms	Plotselinge slaapaanvallen, overmatige slaperigheid overdag	
<i>Bloedvataandoeningen</i>		
Vaak		Posturale hypotensie, hypotensie
Soms	Posturale hypotensie, hypotensie	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>		
Zeer vaak	Misselijkheid	Misselijkheid****
Vaak	Constipatie, zuurbranden	
	Braken, buikpijn	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		
Niet bekend	Leverreacties, voornamelijk verhoogde leverenzymen	
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		
Vaak	Perifeer oedeem	
	Oedeem in de benen	
Niet bekend	Dopamineagonistonttrekkingssyndroom inclusief apathie, onrust, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn.	

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

** Slaperigheid is zeer vaak gemeld in de klinische onderzoeken met aanvullende therapie met de tabletten met directe afgifte en is vaak gemeld in de klinische onderzoeken met aanvullende therapie met de tabletten met verlengde afgifte.

*** Bij patiënten met een vergevorderd stadium van de ziekte van Parkinson kan dyskinesie voorkomen tijdens de initiële titratie met ropinirol. In klinische onderzoeken werd aangetoond dat een vermindering van de levodopa dosis dyskinesie kan verbeteren (zie rubriek 4.2).

**** Misselijkheid is zeer vaak gemeld in de klinische onderzoeken met aanvullende therapie met de tabletten met directe afgifte, en vaak in de klinische onderzoeken met aanvullende therapie met tabletten met verlengde afgifte.

Dopamineagonistonttrekkingssyndroom

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
----------------------------------	---------------	---------------	----------	-----------	--------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108341	
ropinirol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 10

4.9 Overdosering

De symptomen van een overdosis ropinirol houden verband met de dopaminerge werking van het middel. Deze symptomen kunnen worden verlicht door passende behandeling met dopamineantagonisten zoals neuroleptica of metoclopramide.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: dopamine-agonist, ATC code: N04B C04

Werkingsmechanisme

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

Ropinirol verlicht de gevolgen van het dopaminetekort dat als gevolg van de ziekte van Parkinson is ontstaan. 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.

Klinische werkzaamheid

In een 36 weken durende, dubbelblinde, crossover-studie over 3 periodes, als monotherapie, uitgevoerd bij 161 patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson werd aangetoond dat ropinirol tabletten met verlengde afgifte niet inferieur zijn aan filmomhulde tabletten met directe afgifte op het primaire eindpunt, het verschil in behandeling in de verandering ten opzichte van baseline in de zgn. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motorscore (er werd een driepunts non-inferioriteitsmarge op de UPDRS motorscore gedefinieerd). Het gecorrigeerde gemiddelde verschil tussen ropinirol tabletten met verlengde afgifte en filmomhulde 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 de alternatieve tabletformulering 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 studie met een parallelgroep met ropinirol tabletten met verlengde afgifte bij patiënten met de ziekte van Parkinson die niet optimaal op levodopa ingesteld 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 verschil met behandeling -1,7 uur (95% BI: [-2,34, -1,09], p<0,0001)). Dit werd ondersteund door de secundaire werkzaamheidsparameters: de verandering ten opzichte van

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
ropinirol		RVG 108341
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 11

baseline in een totale ontwaaktijd 'on' (+ 1,7 uur (95% BI: [1,06, 2,33], p<0,0001)) en totale ontwaaktijd 'on' zonder moeizame 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 ontwaaktijd 'on' zonder moeizame dyskinesie, noch vanuit gegevens van de dagboekkaart, noch vanuit de UPDRS gegevens.

Studie naar de effecten van ropinirol op cardiale repolarisatie

Een grondige QT studie bij gezonde vrijwilligers met doseringen van 0,5, 1, 2 en 4 mg ropinirol filmomhulde tabletten met directe afgifte 1dd 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 onderzocht.

De beschikbare klinische data van deze studie tonen geen risico aan op QT verlenging bij doseringen ropinirol tot 4 mg/dag. Een risico op QT verlenging bij doseringen 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 gemiddelde tijd tot het bereiken van C_{max} tussen 6 en 10 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% en een verlenging van de T_{max} 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 filmomhulde tabletten (met directe afgifte), gebaseerd op dezelfde dagelijkse dosering.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van ropinirol is laag (10-40%). Overeenkomend met zijn hoge lipofiliciteit heeft ropinirol een groot verdelingsvolume (ongeveer 7 l/kg).

Biotransformatie

Ropinirol wordt voornamelijk geklaard via CYP1A2 metabolisme en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de urine. De hoofdm metaboliet is ten minste 100 maal minder potent dan ropinirol in diermodellen voor dopaminerge functie.

Eliminatie

Systemische klaring van ropinirol verloopt met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 6 uur. De toename in systemische blootstelling (C_{max} en AUC) aan ropinirol is vrijwel over de hele therapeutische doseringsrange proportioneel. Er is geen verandering in de orale klaring van ropinirol waargenomen na enkelvoudige en herhaalde orale toediening. Er is een grote interindividuele variabiliteit

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108341	
ropinirol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 12

in farmacokinetische parameters waargenomen. Na het bereiken van steady-state met ropinirol tabletten met verlengde afgifte, was de interindividuele variabiliteit van C_{max} tussen 30% en 55% en voor AUC was dit tussen 40% en 70%.

Nierinsufficiëntie

Er is geen verandering waargenomen in de farmacokinetiek van ropinirol bij patiënten met de ziekte van Parkinson die lijden aan een lichte tot matige nierinsufficiëntie.

Bij patiënten in het eindstadium van een nierziekte die regelmatig hemodialyse ondergaan is de orale klaring van ropinirol verminderd met ongeveer 30%. De orale klaring van de metabolieten SKF-104557 en SKF-89124 was eveneens verminderd met respectievelijk ongeveer 80% en 60%. Vandaar dat de aanbevolen maximale dosering beperkt is tot 18 mg/dag bij patiënten met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

Toediening van ropinirol in maternaal toxische doseringen aan zwangere ratten resulteerde in afgenomen foetaal gewicht met 60 mg/kg/dag (ongeveer tweemaal de AUC van de maximale dosering in mensen), toegenomen foetale dood met 90 mg/kg/dag (ongeveer driemaal de AUC van de maximale dosering bij mensen), misvormingen aan de hand met 150 mg/kg/dag (ongeveer vijfmaal de AUC van de maximale dosering bij mensen). Er waren geen teratogene effecten bij de rat met 120 mg/kg/dag (ongeveer viermaal de AUC van de maximale dosering bij mensen) en geen indicatie van een effect op de ontwikkeling bij konijnen.

Toxicologie

Het toxicologische profiel wordt voornamelijk bepaald door de farmacologische werking van ropinirol: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, verlaagde bloeddruk en hartslag, ptosis en speekselvloed. Alleen bij de albinorat werd degeneratie van het netvlies waargenomen tijdens een lange-termijnstudie bij de hoogste dosering (50 mg/kg/dag), hetgeen waarschijnlijk in verband kan worden gebracht met een verhoogde blootstelling aan licht.

Genotoxiciteit

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

Carcinogenese

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 soort-specifiek en vormen geen risico bij klinisch gebruik van ropinirol.

Veiligheidsfarmacologie

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108341	
ropinirol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 13

In vitro studies hebben aangetoond dat ropinirol hERG-gemedieerde prikkels inhibeert. De IC₅₀ is 5 maal hoger dan de verwachte maximale plasma concentratie bij patiënten behandeld met de hoogste aanbevolen dosering (24 mg/dag), zie rubriek 5.1.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Ammonium methacrylaat copolymeer type B
 Hypromellose (E464)
 Natriumlaurylsulfaat
 Copovidon
 Magnesiumstearaat (E572)

2 mg tablet omhulling:

Lactosemonohydraat
 Hypromellose (E464)
 Titaandioxide (E171)
 Glyceroltriacetaat
 Rood ijzeroxide (E172)

4 mg tablet omhulling:

Titaandioxide(E171)
 Hypromellose (E464)
 Macrogol 400
 Indigokarmijnaluminiumlak (E132)
 Zonnegeel aluminiumlak (E110)

8 mg tablet omhulling:

Titaandioxide (E171)
 Hypromellose (E464)
 Macrogol 400
 Rood ijzeroxide (E172)
 Zwart ijzeroxide (E172)
 Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108341	
ropinirol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 14

3 jaar.

HDPE fles: Houdbaarheid na eerste opening is 60 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ropinirol retard CF worden geleverd met 21, 28 of 84 tabletten met verlengde afgifte in een:

- witte ondoorzichtige PVC/PCTFE/aluminiumfolie blisterverpakking;
- witte ondoorzichtige HDPE fles met witte cilindrische deksel van polypropyleen met 3 breekpunten op de verzegelingring en een uitsparing voor droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

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

Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 108338
Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 108340
Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte	RVG 108341

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

2 mg: Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 december 2011
Verlenging van de vergunning: 8 juni 2014

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------

Centrafarm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Ropinirol retard CF 2 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	DE/H/2976/DC RVG 108338	
<i>Ropinirol retard CF 4 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108340	
<i>Ropinirol retard CF 8 mg, tabletten met verlengde afgifte</i>	RVG 108341	
ropinirol		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 - 15

4 en 8 mg: Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juni 2012
Verlenging van de vergunning: 8 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 19 oktober 2021.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-09	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 10.0	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	------------------	---------------------