


<b>Ropinirole Aurobindo 2,4,8 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> RVG 109080, 109087, 109088	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2202      Pag. 1 van 13

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropinirole Aurobindo 2 mg, tabletten met verlengde afgifte  
Ropinirole Aurobindo 4 mg, tabletten met verlengde afgifte  
Ropinirole Aurobindo 8 mg, tabletten met verlengde afgifte

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Ropinirole Aurobindo 2 mg, tabletten met verlengde afgifte:*

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 2 mg ropinirol (als ropinirolhydrochloride).  
Hulpstof met bekend effect: 1,8 mg lactosemonohydraat.

*Ropinirole Aurobindo 4 mg, tabletten met verlengde afgifte:*

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg ropinirol (als ropinirolhydrochloride).  
Hulpstof met bekend effect: 0,81 mg zonnegeel (E110).

*Ropinirole Aurobindo 8 mg, tabletten met verlengde afgifte:*

Elke tablet met verlengde afgifte bevat 8 mg ropinirol (als ropinirolhydrochloride).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

*Ropinirole Aurobindo 2 mg, tabletten met verlengde afgifte:*

Roze, ronde biconvexe tabletten 6,8 ± 0,1 mm.

*Ropinirole Aurobindo 4 mg, tabletten met verlengde afgifte:*

Licht bruine, ovale biconvexe tabletten 12,6 x 6,6 ± 0,1 mm.

*Ropinirole Aurobindo 8 mg, tabletten met verlengde afgifte:*

Rode, ovale biconvexe tabletten 19,2x 10,2 ± 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).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Volwassenen

<b>Ropinirole Aurobindo 2,4,8 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 109080, 109087, 109088</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2202      Pag. 2 van 13

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

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

#### *Aanvang van de behandeling*

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 eenmaal daags ropinirol tabletten met verlengde afgifte 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 (direct afgifte), verdeeld over drie gelijke doses.

#### *Therapeutische dosering*

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 ropinirol tabletten met verlengde afgifte worden verhoogd met 2 mg per week of langere intervalperiode tot een dosering van 8 mg eenmaal daags ropinirol tabletten met verlengde afgifte.


Indien controle van de symptomen nog steeds 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 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 kunnen dyskinesieën optreden tijdens de initiële titratie van 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 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.

<b>Ropinirole Aurobindo 2,4,8 mg, tabletten met verlengde afgifte</b>	
<b>RVG 109080, 109087, 109088</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2202      Pag. 3 van 13

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 (directe afgifte) op ropinirol tabletten met verlengde afgifte:*

Patiënten kunnen van de ene op de andere dag overgaan van ropinirol filmomhulde tabletten (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 (directe afgifte) die de patiënt innam. De tabel hieronder toont de aanbevolen dosering ropinirol met verlengde afgifte voor patiënten die overstappen van ropinirol filmomhulde tabletten (directe afgifte).

*Overgaan van ropinirol filmomhulde tabletten (directe afgifte) op ropinirol tabletten met verlengde afgifte*

Ropinirol filmomhulde tabletten (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

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

#### Kinderen en adolescenten

Ropinirol 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 wordt 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 is 2 mg eenmaal daags. Verdere dosisverhogingen moeten worden gebaseerd op de verdraagbaarheid en de werkzaamheid. De aanbevolen maximale dosis ropinirol bedraagt 18 mg/dag bij patiënten die

<b>Ropinirole Aurobindo 2,4,8 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 109080, 109087, 109088</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2202      Pag. 4 van 13

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.

#### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of 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 geassocieerd met slaperigheid en het optreden van plotselinge slaapaanvallen, met name bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Plotselinge slaapaanvallen tijdens dagelijkse bezigheden zijn gerapporteerd, in sommige gevallen zonder dat deze werden opgemerkt of zonder waarschuwingssignalen (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen hierover geïnformeerd te worden en geadviseerd te worden voorzichtig te zijn tijdens autorijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met ropinirol. Patiënten die last gehad hebben van slaperigheid en/of het optreden van een plotselinge slaapaanval, dienen van autorijden of het bedienen van machines af te zien. Een vermindering van de dosering of staken van de therapie zou overwogen kunnen worden.

##### Psychiatrische of psychotische stoornissen

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.

##### 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 gedragssymptomen van stoornissen in impulsbeheersing waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kunnen voorkomen bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder ropinirol. Vermindering van de dosis / geleidelijk afbouwen dient overwogen te worden als dergelijke symptomen zich ontwikkelen.

##### 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

Symptomen die wijzen op het maligne neuroleptisch syndroom zijn gemeld bij het plotseling stoppen van een dopaminerge behandeling. Daarom wordt aangeraden om de behandeling geleidelijk te stoppen (zie rubriek 4.2).

<b>Ropinirole Aurobindo 2,4,8 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 109080, 109087, 109088</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2202      Pag. 5 van 13

#### Snelle gastrointestinale doorgang

Ropinirol tabletten zijn ontwikkeld om gedurende 24 uur geneesmiddel af te geven. Indien snelle maagdarmpassage optreedt, bestaat het risico dat het geneesmiddel niet volledig vrijkomt en dat resten van het geneesmiddel in de ontlasting terechtkomen.

#### Hypotensie

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

#### 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 dopamine agonisten en levodopa. Patiënten moeten op de hoogte worden gesteld dat hallucinaties kunnen optreden.

#### Hulpstoffen

##### Natrium

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

##### Lactose

Ropinirole Aurobindo 2 mg, tabletten met verlengde afgifte bevat lactosemonohydraat. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening galactose-intolerantie, totaal lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

##### Kleurstof zonnegeel


Ropinirole Aurobindo 4 mg, tabletten met verlengde afgifte bevat de azokleurstof 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 hormoonvervangings therapie (HRT) ondergaan,

<b>Ropinirole Aurobindo 2,4,8 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 109080, 109087, 109088</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2202      Pag. 6 van 13

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 (directe afgifte) van 2 mg, driemaal daags) bij patiënten met de ziekte van Parkinson bracht aan het licht dat ciprofloxacine de  $C_{max}$  en AUC van ropinirol met 60% resp. 84% verhoogde, met een potentieel risico op bijwerkingen. Zodoende kan het nodig zijn om bij patiënten die al ropinirol gebruiken, de dosering hiervan aan te passen als wordt gestart of wordt gestopt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij CYP1A2 remmen zoals bijv. ciprofloxacine, enoxacine of fluvoxamine.

Een farmacokinetische interactiestudie bij patiënten met de ziekte van Parkinson met ropinirol (met een dosering ropinirol filmomhulde tabletten (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 de combinatie van vitamine K-antagonisten en ropinirol kregen, zijn gevallen van onevenwichtige INR gerapporteerd. Verhoogde klinische en biologische monitoring (INR) is gerechtvaardigd.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens voor het gebruik van ropinirol bij zwangere vrouwen. De concentraties van ropinirol kunnen tijdens zwangerschap geleidelijk toenemen (zie rubriek 5.3).

Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Daarom dient ropinirol niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij het potentiële voordeel voor de patiënt opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

##### Borstvoeding


Aan ropinirol gerelateerd materiaal werd aangetoond in de melk van zogende ratten. Het is niet bekend of ropinirol en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Een risico voor het zogende kind kan niet worden uitgesloten. Ropinirol dient niet te worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven omdat het de lactatie kan remmen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van ropinirol op de menselijke vruchtbaarheid. In fertiliteitsstudies bij ratten bij ratten werden effecten gezien op de implantatie, maar er werden geen effecten gezien op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

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

Patiënten die met ropinirol worden behandeld en last hebben van hallucinaties, slaperigheid of plotselinge slaapaanvallen, moeten geïnformeerd worden af te zien van autorijden of het bezig zijn met activiteiten, waarbij een verminderde alertheid, risico op een ernstige verwonding of levensgevaar (bijvoorbeeld het bedienen van machines) voor henzelf of anderen oplevert, totdat dergelijke terugkerende slaapaanvallen en slaperigheid zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

<b>Ropinirole Aurobindo 2,4,8 mg, tabletten met verlengde afgifte</b>	 <b>AUROBINDO</b>
<b>RVG 109080, 109087, 109088</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2202      Pag. 7 van 13

## 4.8 Bijwerkingen


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 (>1/10), vaak (>1/100 tot <1/10); soms (>1/1000 tot <1/100); zelden (>1/10.000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kunnen niet worden geschat uit de beschikbare gegevens).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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

	<u>In monotherapie</u>	<u>In aanvullende therapie</u>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>		
Niet bekend:	Overgevoeligheidsreacties (waaronder urticaria, angio-oedeem, huiduitslag, pruritus).	Overgevoeligheidsreacties (waaronder urticaria, angio-oedeem, huiduitslag, pruritus).
<i>Psychische stoornissen</i>		
Vaak:	Hallucinaties	Hallucinaties
		Verwardheid
Soms:	Psychotische reacties (anders dan) waaronder delirium, waan, paranoia.	Psychotische reacties (anders dan hallucinaties) waaronder delirium, waan, paranoia.
Niet bekend:	Stoornissen in de impulsbeheersing: Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kunnen voorkomen bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder ropinirol. (zie rubriek 4.4 'Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').	Stoornissen in de impulsbeheersing: Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kunnen voorkomen bij patiënten die behandeld worden met dopamine-agonisten, waaronder ropinirol. (zie rubriek 4.4 'Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik').
	manie (zie rubriek 4.4)	manie (zie rubriek 4.4)
	Agressie*	Agressie*
	Dopamine ontregeling syndroom	Dopamine ontregeling syndroom
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		
Zeer vaak:	Slaperigheid, syncope	Slaperigheid**, dyskinesie***
Vaak:	Duizeligheid (inclusief vertigo), plotselinge slaapaanvallen	Duizeligheid (inclusief vertigo), plotselinge slaapaanvallen
Soms:	Overmatige slaperigheid overdag	Overmatige slaperigheid overdag
<i>Bloedvataandoeningen</i>		

Ropinirole Aurobindo 2,4,8 mg, tabletten met verlengde afgifte		
RVG 109080, 109087, 109088		
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken		Rev.nr. 2202 Pag. 8 van 13

Vaak:		Posturale hypotensie, hypotensie
Soms:	Posturale hypotensie, hypotensie	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>		
Zeer vaak:	Misselijkheid	Misselijkheid****
Vaak:	Constipatie, zuurbranden	Constipatie, zuurbranden
	Braken, buikpijn	
<i>Lever- en galaandoeningen</i>		
Niet bekend:	Leverreacties, voornamelijk verhoogde leverenzymen	Leverreacties, voornamelijk verhoogde leverenzymen
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>		
Vaak:	Perifeer oedeem	Perifeer oedeem
	Oedeem in de benen	Oedeem in de benen
Niet bekend:	Dopamine agonist withdrawal syndroom (inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn)*****	Dopamine agonist withdrawal syndroom (inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn)*****

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

\*\* *Slaperigheid is zeer vaak gemeld in klinische studies bij de ondersteunende therapie met tabletten met directe afgifte, en vaak bij de ondersteunende therapie met tabletten met verlengde afgifte.*

\*\*\* *Bij Parkinson-patiënten in een vergevorderd stadium kunnen dyskinesieën optreden tijdens de initiële titratie van ropinirol. In klinische onderzoeken werd aangetoond dat een verlaging van de levodopa-dosis dyskinesie kan verminderen (zie rubriek 4.2).*

\*\*\*\* *Misselijkheid is zeer vaak gemeld in klinische studies bij de ondersteunende therapie met tabletten met directe afgifte, en vaak bij de ondersteunende therapie met tabletten met verlengde afgifte.*

\*\*\*\*\* *Niet-motorische bijwerkingen kunnen optreden bij het afbouwen of stopzetten van dopamine-agonisten waaronder ropinirol (zie rubriek 4.4).*

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

### 4.9 Overdosering

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


## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: dopamine-agonist, ATC code: N04B C04.

Werkingsmechanisme:



<b>Ropinirole Aurobindo 2,4,8 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 109080, 109087, 109088</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2202      Pag. 9 van 13

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, 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 te zijn aan ropinirol filmomhulde tabletten (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 ropinirol filmomhulde tabletten (directe afgifte) bedroeg bij het eindpunt van de studie -0,7 punten (95% BI: -1,51, 0,10, p=0,0842).

Na een directe 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 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 (directe afgifte) Idd 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 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<sub>max</sub> tussen zes tot tien uur.

<b>Ropinirole Aurobindo 2,4,8 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 109080, 109087, 109088</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2202      Pag. 10 van 13

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 (directe afgifte), gebaseerd op dezelfde dagelijkse dosering.

#### Verdeling

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

#### Biotransformatie

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

#### Eliminatie

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

#### *Nierinsufficiëntie*

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

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

#### Zwangerschap


Verwacht wordt dat fysiologische veranderingen in de zwangerschap (inclusief verminderde CYP1A2-activiteit) geleidelijk zullen leiden tot een verhoogde maternale systemische blootstelling aan ropinirol (zie ook rubriek 4.6).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

#### Reproductietoxiciteit:

In vruchtbaarheidsstudies bij vrouwelijke ratten werden effecten gezien op de implantatie als gevolg van het prolactine-verlagende effect van ropinirol. Opgemerkt dient te worden dat prolactine niet essentieel is voor implantatie bij de mens.

Toediening van ropinirol in maternaal toxische doseringen aan zwangere ratten resulteerde in afgenomen foetaal gewicht met 60 mg/kg/dag (gemiddelde AUC in ratten is ongeveer gelijk aan tweemaal de hoogste AUC van de Maximaal Aanbevolen Humane Dosis (MAHD)), toegenomen foetale dood met 90 mg/kg/dag (ongeveer driemaal de hoogste AUC van de MAHD), misvormingen

<b>Ropinirole Aurobindo 2,4,8 mg, tabletten met verlengde afgifte</b>  <b>RVG 109080, 109087, 109088</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2202      Pag. 11 van 13

aan de hand met 150 mg/kg/dag (ongeveer vijfmaal de hoogste AUC van de MAHD). Er waren geen teratogene effecten bij de rat met 120 mg/kg/dag (ongeveer viermaal de hoogste AUC van de MAHD) en geen indicatie van een effect tijdens de oranogenese bij konijnen wanneer het alleen wordt gegeven met 20 mg/kg (9,5 maal de gemiddelde humane C<sub>max</sub> bij de MAHD). Echter, ropinirol met 10 mg/kg (4,8 maal de gemiddelde humane C<sub>max</sub> bij de MAHD) toegediend aan konijnen in combinatie met oraal L-dopa gaf een hogere incidentie en ernst van misvormingen dan alleen L-dopa.

#### Toxicologie:

Het toxicologische profiel wordt voornamelijk bepaald door de farmacologische werking van ropinirol: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, verlaagde bloeddruk en hartslag, ptose en speekselvloed. Alleen bij de albinorat werd degeneratie van het netvlies waargenomen tijdens een lange-termijnstudie bij hoge doseringen (50 mg/kg), 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:

Studies uitgevoerd over een periode van twee jaar bij ratten en muizen met doseringen tot 50 mg/kg/dag toonden geen enkel carcinogeen effect aan bij de muis. 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:

*In vitro* studies hebben aangetoond dat ropinirol hERG-gemedieerde prikkels inhibeert. De IC<sub>50</sub> 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:*

Ammoniummethacrylaat copolymeer (type B)  
Hypromellose  
Natriumlaurylsulfaat  
Copovidon  
Magnesiumstearaat


#### *Filmomhulling:*

*Ropinirole Aurobindo 2 mg, tabletten met verlengde afgifte:*

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

*Ropinirole Aurobindo 4 mg, tabletten met verlengde afgifte:*

Titaniumdioxide (E171)  
Hypromellose (E464)  
Macrogol 400

<b>Ropinirole Aurobindo 2,4,8 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> RVG 109080, 109087, 109088	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2202      Pag. 12 van 13

Indigokarmijn aluminiumlak (E132)  
Zonnegeel aluminiumlak (E110)

*Ropinirole Aurobindo 8 mg, tabletten met verlengde afgifte:*

Titaniumdioxide (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

3 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ropinirole Aurobindo is verkrijgbaar in witte ondoorzichtige PVC/PCTFE- Aluminiumfolie blisterverpakkingen: 28, 30, 42 en 84 tabletten.

Ropinirole Aurobindo 4 mg is verkrijgbaar in witte ondoorzichtige PVC/PCTFE- Aluminiumfolie blisterverpakkingen: 28, 30 en 84 tabletten.

Ropinirole Aurobindo 8 mg is verkrijgbaar in witte ondoorzichtige PVC/PCTFE- Aluminiumfolie blisterverpakkingen: 28, 30 en 84 tabletten.

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

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

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

<b>Ropinirole Aurobindo 2,4,8 mg, tabletten met verlengde afgifte</b> <b>RVG 109080, 109087, 109088</b>	
<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information	
<b>1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken</b>	Rev.nr. 2202      Pag. 13 van 13

2 mg: RVG 109080  
4 mg: RVG 109087  
8 mg: RVG 109088

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

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 5 november 2012  
Datum van laatste verlenging: 7 september 2015

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 13 februari 2022