

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropinirol Retard Mylan 2 mg, tabletten met verlengde afgifte
Ropinirol Retard Mylan 4 mg, tabletten met verlengde afgifte
Ropinirol Retard Mylan 8 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Ropinirol Retard Mylan 2 mg met verlengde afgifte bevat 2 mg ropinirol (als hydrochloride).
Elke tablet Ropinirol Retard Mylan 4 mg met verlengde afgifte bevat 4 mg ropinirol (als hydrochloride).
Elke tablet Ropinirol Retard Mylan 8 mg met verlengde afgifte bevat 8 mg ropinirol (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke tablet Ropinirol Retard Mylan 2 mg met verlengde afgifte bevat 64,97 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet Ropinirol Retard Mylan 4 mg met verlengde afgifte bevat 59,12 mg lactosemonohydraat.
Elke tablet Ropinirol Retard Mylan 8 mg met verlengde afgifte bevat 55,88 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

Ropinirol Retard Mylan 2 mg tabletten met verlengde afgifte:
Roze, gevlekte, ovale tablet, 16,0 x 8,20 mm, met de markering 2x op één zijde.

Ropinirol Retard Mylan 4 mg tabletten met verlengde afgifte:
Lichtbruine, gevlekte, ovale tablet, 16,0 x 8,20 mm, met de markering 4x op één zijde.

Ropinirol Retard Mylan 8mg tabletten met verlengde afgifte:
Donkerroze, gevlekte, ovale tablet, 16,0 x 8,20 mm, met de markering 8x op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de ziekte van Parkinson onder de volgende voorwaarden:

- Aanvangsbehandeling als monotherapie teneinde de toepassing van levodopa uit te stellen
- In combinatie met levodopa, tijdens het verloop van de ziekte als het effect van levodopa vermindert of inconsistent wordt en fluctuaties in het therapeutisch effect optreden ("end of dose" of "on-off" type fluctuaties).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Aanbevolen wordt om de dosis op individuele basis te titreren op basis van werkzaamheid en tolerantie.
Ropinirol Retard Mylan tabletten met verlengde afgifte dienen eenmaal daags en elke dag op ongeveer

hetzelfde moment te worden ingenomen.

Aanvangstitratie

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 gezien.

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 direct afgifte), verdeeld over drie gelijke doses.

Behandelingsregime

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 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 Mylan 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 ongeveer 30% bij patiënten die tegelijkertijd ropinirol tabletten met verlengde afgifte gebruikten.

Bij Parkinson-patiënten in een vergevorderd stadium kan dyskinesie optreden tijdens de aanvang van de behandeling met ropinirol in combinatie met levodopa. In klinische onderzoeken werd aangetoond dat een verlaging van de levodopa dosering dyskinesieklachten vermindert (zie rubriek 4.8).

Wanneer er van behandeling met een andere 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.

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 Mylan tabletten met verlengde afgifte

Patiënten kunnen van de ene op de andere dag overgaan van ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) op Ropinirol Retard Mylan tabletten met verlengde afgifte. De dosering Ropinirol Retard Mylan

met verlengde afgifte dient te worden gebaseerd op de totale dagelijkse dosering ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) die de patiënt innam. De tabel hieronder toont de aanbevolen dosering Ropinirol Retard Mylan 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 Mylan tabletten met verlengde afgifte

Ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) Totale dagelijkse dosering (mg)	Ropinirol Retard Mylan 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 Retard Mylan tabletten met verlengde afgifte kan de dosering worden aangepast afhankelijk van de therapeutische respons (zie “Aanvangstitratie” en “Behandelingsregime” hierboven).

Pediatrische patiënten

Ropinirol Retard Mylan 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 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 dosering bij deze groep patiënten niet noodzakelijk is.

Een onderzoek naar het gebruik van ropinirol bij patiënten die lijden aan fatale nierziekte (patiënten die hemodialyse ondergaan) heeft aangetoond dat een dosisaanpassing bij deze patiënten noodzakelijk is, op de hierna beschreven wijze. De aanbevolen initiële dosering ropinirol is 2 mg eenmaal 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).

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

Oraal gebruik. De tabletten met verlengde afgifte kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Ropinirol Retard Mylan 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 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 episodes 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, in sommige gevallen zonder besef of waarschuwingssignalen, zijn zelden gerapporteerd. 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 kan worden overwogen.

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 ontwikkelen 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 Retard Mylan, 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 zulke symptomen zich ontwikkelen dient dosisreductie/geleidelijk stoppen van de behandeling te worden overwogen.

Hypotensie

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

Neuroleptisch maligne syndroom

Na abrupt staken van dopaminerge therapie zijn symptomen gerapporteerd die lijken te wijzen op het neuroleptisch maligne syndroom. Daarom wordt aanbevolen de behandeling af te bouwen (zie rubriek 4.2).

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.

Onvolledige afgifte

Ropinirol Retard Mylan tabletten met verlengde afgifte zijn ontwikkeld om geneesmiddel af te geven gedurende een periode van 24 uur. Indien zich een snelle gastrointestinale 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.

Hulpstoffen

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

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Tussen ropinirol en levodopa of domperidon 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 oestrogenen worden behandeld. Bij patiënten die reeds hormoonvervangings therapie (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 in overeenstemming met 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 mg, driemaal daags) bij patiënten met de ziekte van Parkinson bracht aan het licht dat ciprofloxacine de C_{max} en AUC van ropinirol met respectievelijk 60% en 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. De concentraties van ropinirol kunnen tijdens de zwangerschap geleidelijk toenemen (zie rubriek 5.2).

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

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van ropinirol op de vruchtbaarheid bij de mens. In onderzoeken naar de vruchtbaarheid bij de 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

Patiënten die met ropinirol worden behandeld en last hebben van hallucinaties, slaperigheid en/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).

4.8 Bijwerkingen

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 (>1/10), vaak (>1/100 tot <1/10); soms (>1/1.000 tot <1/100); zelden (>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 of filmomhulde tabletten (directe afgifte) in doseringen van maximaal 24 mg/dag of uit post-marketingmeldingen.

	Bij monotherapie	Bij aanvullende therapie
<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 bij patiënten die worden behandeld met dopamine agonisten inclusief ropinirol (zie rubriek 4.4.)	
	Agressie*	
	Dopamine dysregulatie syndroom	
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>		
Zeer vaak	Slaperigheid	Slaperigheid**
	Syncope	Dyskinesie***
Vaak	Duizeligheid (inclusief vertigo), plotselinge slaapaanvallen	
Soms	Overmatige slaperigheid overdag	
<i>Bloedvataandoeningen</i>		
Vaak		Posturale hypotensie, hypotensie
Soms	Posturale hypotensie, hypotensie	
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>		
Zeer vaak	Misselijkheid	Misselijkheid****
Vaak	Obstipatie, 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.

***** Er kunnen niet-motorische bijwerkingen optreden wanneer de dosering van dopamine-agonisten, inclusief ropinirol, worden afgebouwd of de behandeling wordt 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.

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: dopamineagonist, ATC code: N04BC04.

Werkingsmechanisme

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

Ropinirol verlicht de dopaminedeficiëntie die de ziekte van Parkinson karakteriseert door de dopaminereceptoren in het corpus striatum te stimuleren.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een 36 weken durende, dubbelblinde, 3-perioden 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 waren aan ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) op het primaire eindpunt, het verschil in behandeling in de verandering ten opzichte van baseline in de zogenaamde 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 (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 bij minder dan 3% van de patiënten was een aanpassing van de dosering vereist (alle aanpassingen van doseringen betroffen toenames met één doseringsniveau. Bij geen van de patiënten was een vermindering van de dosering vereist).

In een 24 weken durende, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde parallelgroep-studie met ropinirol tabletten met verlengde afgifte bij patiënten waarbij de ziekte van Parkinson niet optimaal onder controle was met levodopa, bleek een klinisch relevante en statistisch significante superioriteit ten opzichte van placebo op het primaire eindpunt, verandering ten opzichte van baseline in de tijd wakker doorgebracht '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 aangaande de verandering ten opzichte van baseline in de totale tijd wakker doorgebracht 'on' (+ 1,7 uur (95% BI: [1,06; 2,33], p<0,0001)) en de totale tijd wakker doorgebracht 'on' zonder hinderlijke 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 de tijd wakker doorgebracht 'on' zonder hinderlijke 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) 1 maal 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 bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het grootste gemiddelde effect was minder dan 7,5 milliseconden. Het effect van ropinirol bij hogere doseringen is niet onderzocht.

De beschikbare klinische data van een grondige QT-studie tonen geen risico aan op QT-verlenging bij doseringen tot 4 mg/dag. Een risico op QT-verlenging kan niet worden uitgesloten omdat er geen grondige QT-studie is uitgevoerd met doseringen tot 24 mg/dag.

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, waarbij de mediane tijd tot C_{max} over het algemeen bereikt wordt tussen zes tot tien uur .

In een steady state studie waarbij 25 patiënten met de ziekte van Parkinson eenmaal daags 12 mg ropinirol tabletten met verlengde afgifte kregen, verhoogde een maaltijd met een hoog vetgehalte de systemische blootstelling aan ropinirol. Dit werd aangetoond door een gemiddelde toename van de AUC met 20% en een gemiddelde toename van de C_{max} met 44%. De T_{max} werd met 3,0 uur vertraagd. 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 plasmaeiwitbinding van ropinirol is laag (10-40%). Overeenkomend met zijn hoge lipofiliteit laat ropinirol een groot verdelingsvolume (ongeveer 7 l/kg) zien.

Biotransformatie

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

Eliminatie

Ropinirol wordt uit de systemische circulatie geklaard met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 6 uur. De toename in systemische blootstelling (C_{max} en AUC) aan ropinirol is over de hele therapeutische doseringsrange bij benadering 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 de C_{max} tussen 30% en 55% en voor de AUC 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 met fatale 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 deze 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 preklinische veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

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.

Toediening van ropinirol in maternaal toxische doseringen aan zwangere ratten resulteerde in afgenomen foetaal gewicht bij 60 mg/kg/dag (gemiddelde AUC bij ratten ongeveer gelijk aan tweemaal de hoogste AUC van de maximale aanbevolen dosering bij mensen (*Maximum Recommended Human Dose* – MRHD)), toegenomen foetale sterfte met 90 mg/kg/dag (ongeveer driemaal de hoogste AUC van de MRHD), en vinger- of teenmalformaties bij doseringen van 150 mg/kg/dag (ongeveer vijfmaal de hoogste AUC van de MRHD). Bij doseringen van 120 mg/kg/dag werden er bij de rat geen teratogene effecten waargenomen (ongeveer viermaal de hoogste AUC van 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 voornamelijk bepaald door de farmacologische werking van ropinirol: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, verlaagde bloeddruk en hartslag, ptose en speekselafscheiding. Alleen bij albinoratten werd degeneratie van het netvlies waargenomen tijdens een langetermijnstudie bij hoge doseringen (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.

Carcinogeniciteit

Uit tweejarige studies die uitgevoerd zijn in muizen en ratten met doseringen tot 50 mg/kg, werd in de muis geen enkel bewijs van carcinogeen effect gevonden. Bij ratten betroffen de enige, aan ropinirol gerelateerde, laesies, hyperplasie van de cellen van Leydig en adenoom 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 kanalen inhibeert. De IC₅₀ is 5 maal hoger dan de verwachte maximale plasmaconcentratie bij patiënten behandeld met de hoogste aanbevolen dosering (24 mg/dag), zie rubriek 5.1.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose
Croscarmellose natrium
Maltodextrine
Lactosemonohydraat
Castorolie, gehydreerd
Siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

Pigment mengsel

[2 mg tabletten met verlengde afgifte]

Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Lactosemonohydraat

[4mg & 8 mg tabletten met verlengde afgifte]

Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)
Lactosemonohydraat
Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakkingen van 21, 28, 30, 42, 56, 84 en 90 tabletten met verlengde afgifte in blisterverpakkingen (aluminium/aluminium).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten
Nederland

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

Ropinirol Retard Mylan 2 mg RVG 118997
Ropinirol Retard Mylan 4 mg RVG 118999
Ropinirol Retard Mylan 8 mg RVG 119000

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 december 2016
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 26 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4, 4.6 t/m 4.8, 5.2 en 5.3: 2 oktober 2020