

Requip 0,25, 1, 2 en 5 filmomhulde tabletten

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Requip 0,25, filmomhulde tabletten 0,25 mg

Requip 1, filmomhulde tabletten 1 mg

Requip 2, filmomhulde tabletten 2 mg

Requip 5, filmomhulde tabletten 5 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Requip 0,25 filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 0,25 mg ropinirol als ropinirolhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 45,3 mg lactose.

Requip 1 filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg ropinirol als ropinirolhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 44,9 mg lactose.

Requip 2 filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg ropinirol als ropinirolhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 44,6 mg lactose.

Requip 5 filmomhulde tabletten:

Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg ropinirol als ropinirolhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect

Elke tablet bevat 43,7 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Requip 0,25 filmomhulde tabletten:

Witte, vijfhoekige, afgekante tabletten met de markering "SB" op de ene zijde en "4890" op de andere zijde.

Requip 1 filmomhulde tabletten:

Groene, vijfhoekige, afgekante tabletten met de markering "SB" op de ene zijde en "4892" op de andere zijde.

Requip 2 filmomhulde tabletten:

Roze, vijfhoekige, afgekante tabletten met de markering "SB" op de ene zijde en "4893" op de andere zijde.

Requip 5 filmomhulde tabletten:

Blauwe, vijfhoekige, afgekante tabletten met de markering "SB" op de ene zijde en "4894" op de andere 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

Voor oraal gebruik.

Volwassenen

Aanbevolen wordt om eerst de doses te titreren om voor de patiënt op individuele basis de werkzaamheid en tolerantie vast te stellen.

Requip dient driemaal daags te worden ingenomen, bij voorkeur tijdens maaltijden ter verhoging van gastro-intestinale verdraagbaarheid.

Aanvang van de behandeling

De aanvankelijke dosis ropinirol is driemaal daags 0,25 mg gedurende 1 week. Vervolgens kan de dosis ropinirol verhoogd worden in stappen van 0,25 mg driemaal daags. De onderstaande tabel biedt een leidraad voor het titratierégime in de eerste vier behandelingsweken.

	Week			
	1	2	3	4
Dosis ropinirol per keer (mg)	0,25	0,50	0,75	1,0
Totale dagelijkse dosis ropinirol (mg)	0,75	1,50	2,25	3,0

Therapeutische dosering

Na de aanvankelijke titratie kan de driemaal daags in te nemen dosis ropinirol wekelijks met 0,5 tot 1 mg (1,5 tot 3 mg/dag) worden verhoogd.

Bij een dosering ropinirol tussen 3 en 9 mg/dag kan een therapeutische respons worden verwacht. Indien controle van de symptomen onvoldoende of niet blijvend is na de hierboven beschreven initiële titratie, kan de dosis ropinirol worden verhoogd tot 24 mg per dag.

Doseringen ropinirol van meer dan 24 mg per dag zijn niet klinisch onderzocht.

Indien de behandeling gedurende een dag of langer wordt onderbroken dient dosistitratie overwogen te worden bij het herstarten van de behandeling (zie hierboven).

Als Requip wordt gebruikt als toevoeging bij levodopa, kan de dosering levodopa geleidelijk worden teruggebracht afhankelijk van de symptomatische respons. In klinische onderzoeken werd de levodopadosering geleidelijk teruggebracht met ca. 20% bij patiënten die Requip als toegevoegde behandeling kregen. Bij Parkinson-patiënten in een vergevorderd stadium kunnen dyskinesieën optreden tijdens de aanvang van de behandeling met ropinirol in combinatie met levodopa. In klinische onderzoeken werd aangetoond dat een verlaging van de levodopadosering dyskinesieklachten kan verminderen (zie rubriek 4.8).

Wanneer er van behandeling met een andere dopamine-agonist wordt overgegaan op behandeling met ropinirol, dienen het voorschrift van de registratiehouder 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 het aantal dagelijkse doses gedurende één week geleidelijk te worden afgebouwd (zie rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten

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

Ouderen

De klaring van ropinirol is met ongeveer 15% verminderd bij patiënten van 65 jaar en 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.

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 in het eindstadium van een nierziekte zijn (patiënten die hemodialyse ondergaan) heeft aangetoond dat een dosisaanpassing bij deze patiënten noodzakelijk is, op de hierna beschreven wijze. De startdosering Requip is 0,25 mg driemaal daags. Verdere dosisverhogingen moeten worden gebaseerd op de verdraagbaarheid en de werkzaamheid. De aanbevolen maximale dosering Requip 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.

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 Speciale 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 soms gerapporteerd, in sommige gevallen zonder het zich bewust te zijn of waarschuwingssignalen. Patiënten dienen hierover geïnformeerd te worden en hen dient geadviseerd te worden voorzichtig te zijn tijdens autorijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met ropinirol. Patiënten die last gehad hebben van slaperigheid en/of 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 overwogen worden.

Psychiatrische of psychotische stoornissen

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

Impulsbeheersingsstoornissen

Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op het ontstaan van impulsbeheersingsstoornissen. Patiënten en verzorgers moeten zich ervan bewust zijn dat er zich gedragssymptomen kunnen voordoen van impulsbeheersingsstoornissen. Dit betreft onder meer een ziekelijke neiging tot gokken, verhoogd libido, hypersexualiteit, dwangmatig geld uitgeven of aankopen doen, overmatig eten en dwangmatig eten. Deze symptomen kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten zoals Requip. Een dosisreductie/geleidelijk staken moet worden overwogen als zich dergelijke symptomen 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.

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).

Hypotensie

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

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

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

Hallucinaties

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

Hulpstoffen

Lactose

Dit geneesmiddel bevat ook lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoening galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie moeten dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

Elke filmomhulde tablet Requip (0,25, 1, 2 en 5 mg) 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 actieve dopamine-antagonisten zoals sulpiride of metoclopramide kunnen de werkzaamheid van ropinirol verminderen en daarom dient gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen vermeden te worden.

Verhoogde ropinirol-plasmaconcentraties zijn waargenomen bij patiënten die met hoge doses oestrogeen 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 iso-enzym CYP1A2. Een farmacokinetische studie (met een dosering ropinirol van driemaal daags 2 mg bij patiënten met de ziekte van Parkinson) liet zien 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 Parkinson-patiënten met ropinirol (met een dosering ropinirol van driemaal daags 2 mg) 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 het bij patiënten, die tijdens de behandeling met ropinirol stoppen of starten met roken, nodig kan zijn de dosering aan te passen.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit dierproeven is reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Aangezien het potentiële risico bij de mens onbekend is, wordt aanbevolen ropinirol niet te gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Aan ropinirol gerelateerde substanties zijn aangetroffen in de moedermelk van voedende ratten. Het is niet bekend of ropinirol en zijn metabolieten wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Ropinirol mag niet worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven, aangezien het de lactatie kan remmen.

Vruchtbaarheid

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

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

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 kan opleveren, totdat dergelijke terugkerende slaapaanvallen en slaperigheid zijn verdwenen (zie ook rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

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

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 elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in afnemende mate van ernst.

Immuunsysteemaandoeningen

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

Psychische stoornissen

Vaak: hallucinaties

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

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

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

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

Gebruik in combinatietherapie onderzoek:

Vaak: verwarring

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: slaperigheid

Vaak: duizeligheid (inclusief draaiierigheid)

Soms: plotselinge slaapaanvallen, overmatig slaperigheid overdag

Ropinirol wordt in verband gebracht met slaperigheid en soms met overmatige slaperigheid overdag en plotselinge slaapaanvallen.

Gebruik in onderzoek in monotherapie:

Zeer vaak: syncope

Gebruik in combinatietherapie onderzoek:

Zeer vaak: dyskinesie. Bij patiënten met de ziekte van Parkinson in een vergevorderd stadium kunnen dyskinesieën optreden tijdens de aanvang van de behandeling met ropinirol. In klinische onderzoeken werd aangetoond dat een verlaging van de levodopa dosering dyskinesieklachten kan verminderen (zie rubriek 4.2).

Bloedvataandoeningen

Soms: orthostatische hypotensie, hypotensie
Orthostatische hypotensie en hypotensie zijn zelden ernstig

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid
Vaak: maagzuur

Gebruik in onderzoek in monotherapie:

Vaak: braken, buikpijn

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: leverreacties, voornamelijk verhoogde leverenzymen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Gebruik in onderzoek in monotherapie:

Vaak: perifeer oedeem (inclusief oedeem in de benen)
Niet bekend: dopamine-agonist onttrekkingssyndroom (inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn)

Dopamine-agonist onttrekkingssyndroom

Er kunnen niet-motorische bijwerkingen optreden wanneer de dosering met dopamine-agonisten, inclusief ropinirol, wordt afgebouwd of de behandeling wordt gestaakt (zie rubriek 4.4).

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 categorie: dopaminerge stoffen, dopamine-agonisten
ATC code: N04BC04.

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 de ziekte van Parkinson karakteriseert. Dit geschiedt door stimulatie van dopaminereceptoren in het corpus striatum.

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

Studie naar de effecten van ropinirol op cardiale repolarisatie

Een grondige QT-studie uitgevoerd bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers met doseringen van 0,5, 1, 2 en 4 mg ropinirol filmomhulde tabletten (directe vrijgifte) eenmaal daags, liet bij een dosering van 1 mg een maximale verhoging van het QT-interval zien van 3,46 milliseconden (puntschatting) vergeleken met placebo. De bovenste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het grootste gemiddelde effect was 7,5 milliseconden. Het effect van ropinirol bij hogere doseringen is niet systematisch onderzocht.

De beschikbare klinische data uit een diepgaande QT-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 echter niet worden uitgesloten omdat dit niet is onderzocht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

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

Biotransformatie

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

Eliminatie

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

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 preklinische veiligheidsonderzoek

Reproductietoxicologie

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

De toediening van ropinirol bij zwangere ratten in voor de moeder toxische doseringen resulteerde in een afgenomen foetaal gewicht bij doseringen van 60 mg/kg/dag (gemiddelde AUC bij ratten ongeveer tweemaal de hoogste AUC in de maximale aanbevolen dosering bij mensen (Maximum Recommended Human Dose – MRHD)), toegenomen foetale sterfte bij doseringen van 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 (ongeveer viermaal de hoogste AUC van de MRHD) werden er bij de rat geen teratogene effecten waargenomen 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 speekselvloed. Alleen in de albinorat werd degeneratie van de retina waargenomen tijdens een langetermijnstudie 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

In vitro studies hebben aangetoond dat ropinirol hERG-gemedieerde prikkels inhibeert. De IC_{50} is vijfmaal 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

Tabletkernen:

lactose monohydraat
microkristallijne cellulose
croscarmellose natrium
magnesiumstearaat

Filmomhulling:

Requip 0,25, filmomhulde tabletten 0,25 mg:

hypromellose
macrogol 400
titaandioxide (E171)
polysorbaat 80 (E433)

Requip 1, filmomhulde tabletten 1 mg:

hypromellose
macrogol 400
titaandioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
indigokarmijnaluminium (E132)

Requip 2, filmomhulde tabletten 2 mg:

hypromellose
macrogol 400
titaandioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172)

Requip 5, filmomhulde tabletten 5 mg:

hypromellose
macrogol 400
titaandioxide (E171)
indigokarmijnaluminium (E132)
polysorbaat 80 (E433)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PE/PVDC-Alu/papier blisterverpakking moeilijk te openen voor kinderen of Alu – Alu/papier blisterverpakking moeilijk te openen voor kinderen

Requip 0,25, filmomhulde tabletten 0,25 mg: verpakkingen van 21, 84 of 210 stuks
Requip 1, filmomhulde tabletten 1 mg: verpakkingen van 21 of 84 stuks
Requip 2, filmomhulde tabletten 2 mg: verpakkingen van 21 of 84 stuks

Requip 5, filmomhulde tabletten 5 mg: verpakkingen van 21 of 84 stuks

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Requip 0,25	is in het register ingeschreven onder RVG 20761
Requip 1	is in het register ingeschreven onder RVG 20763
Requip 2	is in het register ingeschreven onder RVG 20764
Requip 5	is in het register ingeschreven onder RVG 20765

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 december 1996
Datum van laatste verlenging: 8 juli 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.6: 4 januari 2022

