

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ropinirol Mylan 0,25 mg, filmomhulde tabletten.
Ropinirol Mylan 0,5 mg, filmomhulde tabletten.
Ropinirol Mylan 1 mg, filmomhulde tabletten.
Ropinirol Mylan 2 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,25 mg ropinirol (als hydrochloride).
Elke filmomhulde tablet bevat 0,5 mg ropinirol (als hydrochloride).
Elke filmomhulde tablet bevat 1,0 mg ropinirol (als hydrochloride).
Elke filmomhulde tablet bevat 2,0 mg ropinirol (als hydrochloride).

Hulpstoffen met bekend effect:
Elke filmomhulde tablet 54,25 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ropinirol Mylan 0.25 mg: witte tot gebroken witte, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan beide zijden.
Ropinirol Mylan 0,5 mg: gele, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan beide zijden.
Ropinirol Mylan 1 mg: groene, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan beide zijden.
Ropinirol Mylan 2 mg: lichtroze, capsulevormige, biconvexe, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan beide zijden.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de ziekte van Parkinson onder de volgende voorwaarden:

- Startbehandeling 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).

Voor de symptomatische behandeling van matige tot ernstige “idiopathisch Restless Legs Syndroom” (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Ziekte van Parkinson

Ropinirol dient driemaal daags, bij voorkeur met voedsel te worden ingenomen, om gastro-intestinale klachten te voorkomen.

Aanvang van de behandeling

De startdosering is 0,25 mg ropinirol drie maal daags, gedurende de eerste week. Hierna kan de dosering worden verhoogd in intervallen van 0,25 mg, volgens het volgende schema:

Week	1	2	3	4
Enkele dosis (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Totale dagdosering (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

Therapeutische dosering

Na de initiële dosistitratie, kan de dosering van ropinirol per week worden verhoogd, met intervallen van 0,5 mg tot 1 mg driemaal daags (1,5 tot 3 mg/dag).

Respons op de behandeling kan bij een dagdosering van 3 mg tot 9 mg ropinirol worden verwacht. Indien dit niet voldoende is om de symptomen voldoende of blijvend te beheersen, mag de dosering van ropinirol worden verhoogd tot een maximum van 24 mg/dag.

Doseringen boven de 24 mg/dag zijn in klinische studies niet meegenomen.

Als de behandeling gedurende een dag of langer wordt onderbroken, dient een herstart met een dosistitratie overwogen te worden (zie hierboven).

Als ropinirol wordt gebruikt als toevoeging bij levodopa, dan kan de dosering levodopa geleidelijk worden teruggebracht naar aanleiding van het symptomatische response. In klinische studies werd de dosis levodopa geleidelijk verminderd met ongeveer 20% bij patiënten die behandeld waren met ropinirol als aanvullende therapie.

Bij patiënten met gevorderde ziekte van Parkinson die ropinirol gebruiken in combinatie met levodopa kan dyskinesie optreden gedurende de eerste titratie van ropinirol. In klinische studies werd aangetoond dat een lagere dosis van levodopa de dyskinesie kan verbeteren (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, moet bij het stoppen met de behandeling met ropinirol de dagelijkse dosis gedurende één week geleidelijk worden afgebouwd (zie rubriek 4.4).

Voor doseringen die met dit geneesmiddel niet realiseerbaar of praktisch zijn, zijn andere sterktes van dit geneesmiddel in de handel.

Restless Legs Syndroom

Het wordt aangeraden om ropinirol voor het slapengaan in te nemen, maar het kan ook tot drie uur voor het slapengaan worden ingenomen. Ropinirol kan ingenomen worden met voedsel om de gastro-intestinale tolerantie te verbeteren.

Aanvang van de behandeling (week 1)

De aanbevolen startdoserings is 0,25 mg eenmaal daags (toegediend zoals boven vermeld) in de eerste twee dagen. Indien deze dosering goed wordt verdragen, dient de dosering te worden verhoogd tot 0,5 mg eenmaal daags tot het einde van week 1.

Therapeutische dosering (week 2 en verder)

Na de startdoserings dient de dagelijkse dosering te worden verhoogd tot optimale therapeutische respons is bereikt. De gemiddelde dosering van ropinirol voor matig tot ernstig Restless Legs Syndroom patiënten was 2 mg/dag in klinische studies.

De dosering mag verhoogd worden tot eenmaal daags 1 mg in week 2. Hierna mag de dosering verhoogd worden met 0,5 mg per week gedurende de volgende twee weken tot een dosering van eenmaal daags 2 mg. Bij sommige patiënten mag de dosering geleidelijk verhoogd worden tot een maximum van 4 mg eenmaal daags, om optimale verbetering te bereiken. In klinische studies is de dosering verhoogd met 0,5 mg per week tot eenmaal daags 3 mg en daarna met 1 mg tot de maximaal aanbevolen dosering van 4 mg eenmaal daags zoals weergegeven in tabel 1.

Doseringen van meer dan eenmaal daags 4 mg zijn niet onderzocht bij patiënten met Restless Legs Syndroom.

Tabel 1. Dosering titratie						
week	2	3	4	5*	6*	7*
Dosering (mg)/eenmaal daags	1	1,5	2	2,5	3	4

* Om bij sommige patiënten optimale verbetering te bereiken.

De werkzaamheid van ropinirol is niet aangetoond na 12 weken (zie rubriek 5.1).

De respons van de patiënt op ropinirol dient na 12 weken behandeling te worden geëvalueerd en dient de voorgeschreven dosering en de noodzaak om de behandeling voort te zetten te worden heroverwogen. Indien de behandeling gedurende meerdere dagen wordt onderbroken, dient een herstart met een dosistitratie plaats te vinden zoals hierboven beschreven.

Algemene informatie voor de indicaties de ziekte van Parkinson en Restless Legs Syndroom

Kinderen en adolescenten

Ropinirol wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege het ontbreken van gegevens over veiligheid en werkzaamheid.

Ouderen

De klaring van ropinirol is voor ongeveer 15% verminderd bij patiënten van 65 jaar of ouder. De dosering dient geleidelijk te worden verhoogd, gebaseerd op de individuele respons op de behandeling.

Nierinsufficiëntie

Bij Parkinson patiënten met lichte tot matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring 30-50 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.

Het gebruik van ropinirol bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (creatinineklaring lager dan 30 ml / min) zonder regelmatige hemodialyse is niet onderzocht.

Ziekte van Parkinson

Een onderzoek naar het gebruik van ropinirol bij patiënten met terminale nierziekte (patiënten die hemodialyse ondergaan) heeft aangetoond dat de volgende aanpassing van de dosering bij deze patiënten vereist is: de initiële dosis van ropinirol is 0,25 mg drie keer per dag. Verdere dosisverhogingen moet gebaseerd zijn op tolerantie en werkzaamheid. De aanbevolen maximale dosis is 18 mg per dag bij patiënten die regelmatig hemodialyse ondergaan. Aanvullende doses na hemodialyse zijn niet nodig (zie rubriek 5.2).

Restless Legs Syndroom

Een onderzoek naar het gebruik van ropinirol bij patiënten met terminale nierziekte (patiënten die hemodialyse ondergaan) heeft aangetoond dat de volgende aanpassing van de dosering bij deze patiënten vereist is: de initiële dosis van ropinirol is 0,25 mg drie keer per dag. Verdere dosisverhogingen moet gebaseerd zijn op tolerantie en werkzaamheid. De aanbevolen maximale dosis van ropinirol is 3 mg per dag bij patiënten die regelmatig hemodialyse ondergaan. Aanvullende doses na hemodialyse zijn niet nodig (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) zonder regelmatig hemodialyse.
- Leveraandoeningen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Slaperigheid en het optreden 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 traden dergelijke episodes op zonder waarschuwingssignalen of dat de patiënt dit opmerkte. 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. Bovendien zou een vermindering van de dosering of staken van de therapie overwogen kunnen worden.

Psychiatrische- of psychotische aandoeningen

Patiënten met ernstige psychiatrische- of psychotische aandoeningen, dienen niet te worden behandeld met dopamine-agonisten, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de risico's.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op de ontwikkeling van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop te worden gewezen dat gedragssymptomen van stoornissen in de impulsbeheersing aandoeningen, waaronder pathologisch gokken, toegenomen libido, hyperseksualiteit compulsieve uitgaven of aankopen, eetaanvallen en dwangmatig eten kan optreden bij patiënten die werden behandeld met dopamine-agonisten, waaronder ropinirol. Dosisverlaging of geleidelijk stoppen van de behandeling zou overwogen moeten worden als zulke symptomen zich ontwikkelen.

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).

Gelijktijdige toediening van ropinirol met anti-hypertensieve en anti-aritmische producten is niet onderzocht. Zoals bij andere dopaminerge geneesmiddelen is voorzichtigheid geboden indien deze geneesmiddelen samen met ropinirol worden toegediend vanwege het onbekende risico op het optreden van hypotensie, bradycardie of andere aritmieën.

Neuroleptische acathisie, tasikinesie, secundair Restless Legs syndroom

Ropinirol dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van neuroleptische acathisie, tasikinesie (neuroleptisch-geïnduceerde compulsieve neiging om te lopen), of secundair Restless Legs syndroom (bijvoorbeeld veroorzaakt door renale insufficiëntie, ijzer deficiëntie anemie of zwangerschap).

Tijdens de behandeling met ropinirol kan paradoxale verergering van de klachten van het “Restless Legs Syndroom” optreden, met bijvoorbeeld klachten die eerder op de dag beginnen of het terugkeren van de klachten in de vroege ochtenduren (vroege ochtend rebound). Indien dit het geval is, dient de behandeling te worden geëvalueerd en een doseringsaanpassing of het stoppen van de behandeling moet worden overwogen.

Maligne neurolepticasyndroom

Symptomen die het maligne neurolepticasyndroom doen vermoeden zijn gemeld bij het abrupt staken van dopaminerge behandeling. Daarom wordt aanbevolen om de behandeling geleidelijk 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.

Hulpstoffen

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

Dit middel 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. Domperidon remt de dopaminerge werking van ropinirol in de periferie en passeert de bloed-hersenbarrière. Vandaar de waarde van domperidon als anti-emetikum bij patiënten die met centraal werkende dopamine-agonisten worden behandeld.

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 op geleide van de klinische respons.

Ropinirol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P450-enzym CYP1A2. Een farmacokinetische studie (met een dosering van driemaal daags 2 mg ropinirol) bij patiënten met de ziekte van Parkinson bracht aan het licht dat bij gelijktijdige toediening van ciprofloxacine, de C_{max} en AUC van ropinirol met 60% resp. 84% toenam, 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 gelijktijdig geneesmiddelen die het CYP1A2 remmen (zoals bijv. ciprofloxacine, enoxacine of fluvoxamine) gebruikt worden. Dit geldt ook indien het gebruik van deze geneesmiddelen wordt gestopt.

Een farmacokinetische studie bij patiënten met de ziekte van Parkinson – om de interactie te onderzoeken tussen ropinirol (met een dosering ropinirol 2 mg, driemaal daags) en theofylline (een substraat voor CYP1A2), bracht geen verandering aan het licht in de farmacokinetiek van zowel ropinirol als theofylline.

Op basis van *in vitro* gegevens heeft ropinirol weinig potentie om cytochroom P450 te remmen bij therapeutische doses. Vandaar dat het onwaarschijnlijk is dat ropinirol de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen zal beïnvloeden via een cytochroom P450 mechanisme.

Van roken is bekend dat het CYP1A2-metabolisme induceert. Vandaar dat bij patiënten, die tijdens de behandeling met ropinirol stoppen of starten met roken, een dosis aanpassing 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 over het gebruik van ropinirol bij zwangere vrouwen. De concentraties van ropinirol kunnen tijdens de zwangerschap geleidelijk toenemen (zie rubriek 5.2).

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

Borstvoeding

Aan ropinirol gerelateerde stoffen zijn aangetroffen in de moedermelk van zogende ratten. Het is niet bekend of ropinirol en zijn metabolieten worden uitgescheiden in de moedermelk van de mens. Een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten. Ropinirol Mylan 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 van de mens. In onderzoeken naar de vruchtbaarheid van vrouwelijke ratten zijn er effecten waargenomen op de nidatie, 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 het optreden van 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 episodes en slaperigheid zijn verdwenen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit compulsieve uitgaven of aankopen, eetaanvallen en dwangmatig eten kan optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten, waaronder ropinirol (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Bijwerkingen worden hieronder per orgaansysteemklasse en frequentie opgegeven. 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 (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Gebruik van ropinirol bij het “Restless Legs Syndroom”

In de klinische studies van Restless Legs Syndroom was misselijkheid de meest voorkomende bijwerking (ongeveer 30% van de patiënten). De bijwerkingen waren in het algemeen mild tot matig en traden op wanneer de behandeling begon of wanneer de dosering wordt verhoogd. Sommige patiënten stopten tijdens de klinische studie vanwege de bijwerkingen.

Tabel 2 geeft de bijwerkingen weer die gerapporteerd zijn in de 12-weekse klinische studies van $\geq 1,0\%$ boven de placebowaarde of die gerapporteerd zijn als “soms”, maar bekend staan een verband te hebben met ropinirol.

Tabel 2. Bijwerkingen gerapporteerd tijdens de 12-weekse klinische studies “Restless Legs Syndroom” (ropinirol n=309, placebo n=307)

Psychische stoornissen	
Vaak	nervositeit
Soms	verwarring
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	syncope, extreme slaperigheid, duizeligheid (waaronder vertigo)

Bloedvataandoeningen	
Soms	hypotensie bij plotseling opstaan, hypotensie
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	overgeven, misselijkheid
Vaak	buikpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	vermoeidheid

Tabel 3. Bijwerkingen gerapporteerd tijdens andere “Restless Legs Syndroom” klinische studies

Psychische stoornissen	
Soms	hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	toename van de klachten, vroege ochtend rebound (zie rubriek 4.4)

Behandeling van bijwerkingen

Vermindering van de dosering moet worden overwogen als patiënten significante bijwerkingen ervaren. Als de bijwerkingen afnemen, kan een geleidelijke verhoging van de dosering opnieuw worden ingesteld. Anti-emetica die geen centraal werkende dopamine antagonisten zijn, zoals domperidon, kunnen worden gebruikt (indien nodig).

Hallucinaties werden soms gemeld bij de open-label langetermijn studies.

Paradoxe verergering van Restless Legs Syndroom symptomen die eerder optreden (toename) en het opnieuw optreden van de symptomen in de vroege morgen (vroege ochtend rebound), worden waargenomen tijdens de behandeling met ropinirol.

Gebruik van ropinirol bij “de ziekte van Parkinson”

Ropinirol is ook geïndiceerd voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Bijwerkingen worden hieronder per orgaansysteem en frequentie opgegeven. 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 (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

		<u>Monotherapie studies</u>	<u>Aanvullende therapie studies</u>
Immuunsysteemaandoeningen			
Niet bekend	overgevoeligheidsreacties (waaronder urticaria, angio-oedeem, uitslag, pruritus)		
Psychische stoornissen			

Vaak	hallucinaties		verwarring
Soms	psychotische reacties (anders dan hallucinaties) waaronder delirium, wanen, paranoia.		
Niet bekend	agressie* stoornissen in de impulsbeheersing inclusief pathologisch gokken en hyperseksualiteit en verhoogd libido, dwangmatig geld uitgeven of aankopen doen, overmatig eten en dwangmatig eten kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten zoals ropinirol (zie rubriek 4.4). Dopamine dysregulatie syndroom		
Zenuwstelselaandoeningen			
Zeer vaak	slaperigheid	syncope	dyskinesie Bij patiënten met de ziekte van Parkinson in een gevorderd stadium kunnen dyskinesieën optreden gedurende de eerste titratie van ropinirol. In klinische studies werd aangetoond dat een verlaging van de dosis levodopa dyskinesie verbetert (zie rubriek 4.2).
Vaak	duizeligheid (inclusief vertigo)		
Soms	overmatige slaperigheid		

	overdag, plotselinge slaapaanvallen		
	Ropinirol wordt geassocieerd met slaperigheid en wordt soms in verband gebracht met extreme slaperigheid overdag en plotselinge slaapaanvallen.		
Bloedvataandoeningen			
Soms	hypotensie, orthostatische hypotensie		
	Hypotensie of orthostatische hypotensie is zelden ernstig.		
Maagdarmstelselaandoeningen			
Zeer vaak	misselijkheid		
Vaak	maagzuur	overgeven, buikpijn	
Lever- en galaandoeningen			
Niet bekend	levereffecten, voornamelijk verhoogde spiegels van leverenzymen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			
Vaak		Perifeer oedeem (inclusief oedeem in de benen)	
Niet bekend		Dopamineagonistonttrekkingssyndroom inclusief apathie, onrust, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn.	

* Agressie wordt geassocieerd met psychotische reacties maar tevens als compulsieve symptomen.

Post-marketing meldingen

Overgevoeligheidsreacties (waaronder urticaria, angio-oedeem, uitslag, pruritus) en psychotische reacties (anders dan hallucinaties) waaronder delirium, wanen, paranoia zijn gemeld.

Ropinirol wordt geassocieerd met slaperigheid en wordt zeer zelden geassocieerd met extreme slaperigheid overdag en plotselinge slaapaanvallen.

Dopamineagonistonttrekkingssyndroom

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

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: dopamine-agonist, ATC code: N04B C04.

Werkingsmechanisme

Ropinirol is een non-ergoline D2/D3 dopamine-agonist die striatale dopaminereceptoren stimuleert.

Ropinirol verlicht de symptomen van dopamine gebrek, wat kenmerkend is voor de ziekte van Parkinson, 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

Restless Legs Syndroom

Ropinirol dient uitsluitend voorgeschreven te worden aan patiënten met matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom. Matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom is kenmerkend voor patiënten die lijden aan slapeloosheid of ernstige onbehaaglijkheid in de ledematen.

In de vier 12-weekse effectiviteitsstudies werden de patiënten met Restless Legs Syndroom gerandomiseerd naar ropinirol of placebo, en de effecten op de scores op de IRLS-schaal vergeleken met de baseline. De gemiddelde dosering van ropinirol voor de matig tot ernstig Restless Legs Syndroom patiënten was 2,0 mg/dag.

In een gecombineerde analyse van de matig tot ernstig Restless Legs Syndroom patiënten van de vier 12-weekse studies, was het vastgestelde behandelingsverschil voor wat betreft de verandering van baseline op de IRLS schaal een totaal score van -4,0 punten in week 12 Last Observation Carried Forward (LOCF) Intention to Treat population (95%CI -5,6, -2,4, $p < 0,0001$; baseline en week 12 LOCF gemiddelde IRLS punten: ropinirol 28,4 en 13,5; placebo 28,2 en 17,4).

Een 12-weekse placebo gecontroleerde polysomnografie studie bij Restless Legs Syndroom patiënten heeft het effect onderzocht van de behandeling met ropinirol op periodieke bewegingen van de benen in de slaap. Een statistisch significant verschil van de periodieke beenbewegingen in de slaap, is geconstateerd tussen placebo en ropinirol tussen baseline en week 12.

Een gecombineerde analyse van data van matig tot ernstig Restless Legs Syndroom patiënten, in de vier 12-weekse placebo-gecontroleerde studies, heeft uitgewezen, dat patiënten die met ropinirol behandeld waren significante verbetering ten opzichte van placebo hebben laten zien bij de parameters van de Medical Outcome Study Sleep Scale (scores van 0-100 range behalve slaaphoeveelheid). De vastgestelde behandelingsverschillen tussen ropinirol en placebo waren als volgt: slaap onderbreking (-15,2, 95%CI -19,37, - 10,94; $p < 0,0001$), hoeveelheid slaap: 0,7 uur, 95%CI 0,49, 0,94); $p < 0,0001$)

adequatheid van slaap (18,6, 95%CI 13,77, 23,45; $p < 0.0001$) en extreme slaperigheid overdag (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23; $p < 0.0001$).

De werkzaamheid van ropinirol op langetermijn werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie van 26 weken. Alle resultaten samen waren moeilijk te interpreteren vanwege een aanzienlijke interactie in de behandeling en het hoge aandeel van ontbrekende gegevens. Behoud van de werkzaamheid bij 26 weken in vergelijking met placebo kon niet worden aangetoond.

In de klinische studies waren de meeste patiënten van het Kaukasische ras.

Studie van het effect van ropinirol op cardiale repolarisatie

Een grondige QT studie bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers met doseringen van 0,5, 1, 2 en 4 mg ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) eenmaal daags vertoonde een maximale verhoging van het QT-intervalduur bij de 1 mg dosis van 3,46 milliseconden (puntschatting) in vergelijking 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 systematisch geëvalueerd.

De beschikbare klinische gegevens van een grondig QT-onderzoek wijzen niet op een risico van QT-verlenging bij doseringen ropinirol tot 4mg/dag. Een risico van QT-verlenging kan niet worden uitgesloten omdat een grondige QT studie met doseringen tot 24 mg/dag niet is uitgevoerd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De orale absorptie van ropinirol is snel. De biologische beschikbaarheid van ropinirol bedraagt ongeveer 50% (36-57%) en gemiddelde piekconcentraties van ropinirol worden bereikt na een mediane tijd van 1,5 uur na inname. Een maaltijd met een hoog vetgehalte verlaagt de absorptie van ropinirol, zoals de vertraging in de mediane T_{max} na 2,6 uur laat zien en een gemiddeld 25% verlaagde C_{max} .

Distributie

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

Overeenkomend met zijn hoge lipofiele eigenschappen, heeft ropinirol een groot distributievolume (ongeveer 7 l/kg).

Biotransformatie

Het cytochrom P450 isoenzym CYP1A2 is voornamelijk verantwoordelijk voor het oxidatieve metabolisme van ropinirol. Ropinirol wordt vooral uitgescheiden via de urine. De hoofdmetaboliet 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 eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 6 uur. De toename van de systemische blootstelling (C_{max} en AUC) aan ropinirol is ongeveer evenredig over het therapeutische dosisbereik. Geen verandering in de orale klaring van ropinirol is waargenomen na enkelvoudige en herhaalde orale toedieningen. Grote interindividuele variabiliteit in de farmacokinetische parameters is er waargenomen.

Lineariteit

De farmacokinetiek van ropinirol is lineair (C_{max} en AUC) binnen het therapeutisch bereik tussen 0,25 mg en 4 mg, zowel na een enkele dosis en na herhaalde toedieningen.

Bevolkingsgerelateerde kenmerken

Orale klaring van ropinirol is ongeveer 15% lager bij oudere patiënten (65 jaar en ouder) in vergelijking met jongere patiënten. Aanpassing van de dosering is niet nodig bij ouderen.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min) wordt er geen verandering in de farmacokinetiek van ropinirol waargenomen.

Bij patiënten met een nierziekte in het eindstadium die regelmatig hemodialyse ondergaan is de orale klaring van ropinirol met ongeveer 30% verlaagd. Orale klaring van de metabolieten SKF-104557 en SKF-89124 werden verlaagd met ongeveer 80% en 60%, respectievelijk. Daarom wordt de aanbevolen maximale dosis beperkt tot 3 mg/dag bij patiënten met “Restless Legs Syndroom” en 18 mg/dag bij patiënten met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Beperkte farmacokinetische gegevens verkregen bij adolescenten (12-17 jaar, n = 9) laten zien dat de systemische blootstelling na een enkelvoudige dosis van 0,125 mg en 0,25 mg gelijk was aan die waargenomen bij volwassenen (zie ook rubriek 4.2 "Kinderen en adolescenten").

Zwangerschap

Verwacht wordt dat fysiologische veranderingen die plaatsvinden tijdens 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 nidatie als gevolg van het prolactine-verlagende effect van ropinirol. Er moet worden opgemerkt dat prolactine niet essentieel is voor nidatie bij mensen.

Het toedienen van toxische doseringen ropinirol aan zwangere ratten, resulteerde in een afgenomen foetaal gewicht bij doseringen van 60 mg/kg/dag (waarbij de gemiddelde AUC bij ratten ongeveer 2x hoger was dan de hoogst gemeten AUC bij mensen na toediening van de maximale aanbevolen dosering (Maximum Recommended Human Dose – MRHD)), toegenomen foetale sterfte bij doseringen van 90 mg/kg/dag (ongeveer 3x de hoogst gemeten humane AUC na toediening van de MRHD) en vinger- of teenmalformaties bij doseringen van 150 mg/kg/dag (ongeveer 5x de hoogst gemeten humane AUC na toediening van de MRHD). Bij doseringen van 120 mg/kg/dag (ongeveer 4x de hoogst gemeten humane AUC na toediening van de MRHD) werden er bij de rat geen teratogene effecten waargenomen en bij konijnen waren er geen aanwijzingen voor een effect tijdens de organogenese wanneer uitsluitend ropinirol werd toegediend in een dosering van 20 mg/kg (9,5x de gemiddelde humane C_{max} bij MRHD). Echter, ropinirol toegediend aan konijnen in een dosering van 10 mg/kg (4,8x 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, ptosis en speekselvloed. Alleen bij de albinorat werd degeneratie van het netvlies waargenomen tijdens een lange-termijnstudie bij de hoogste 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.

Carcinogenese:

Bij ratten en muizen zijn studies uitgevoerd over een periode van twee jaar met doseringen tot 50 mg/kg. 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 Mylan.

Veiligheid Farmacologie

In vitro studies hebben aangetoond dat ropinirol hERG-gemedieerde prikkels inhibeert. De IC₅₀ is 5keer hoger dan de verwachte maximale plasmaconcentratie bij patiënten behandeld met de hoogste aanbevolen dosis (4 mg / dag) (zie rubriek 5.1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Lactosemonohydraat
Natrium croscarmellose
Hypromellose
Magnesiumstearaat

Filmomhulling:

0,25 mg:

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Polysorbaat

0,5 mg:

Hypromellose,
Titaandioxide (E 171)
Macrogol
IJzeroxide geel (E 172)

1 mg:

Hypromellose
Macrogol
IJzeroxide (E 172)
Titaandioxide (E 171)
Indigocarmine (E 132)

2 mg:

Hypromellose
Titaandioxide (E 171)
Macrogol

IJzeroxide rood (E 172)
IJzeroxide geel (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE flacon met PP sluiting en voorzien van silica gel koker.

Ropinirol Mylan 0,25 mg, filmomhulde tabletten:	21, 28, 84 en 126 filmomhulde tabletten
Ropinirol Mylan 0,5 mg, filmomhulde tabletten:	21, 28, 84 en 126 filmomhulde tabletten
Ropinirol Mylan 1 mg, filmomhulde tabletten:	21, 28, 84 en 126 filmomhulde tabletten
Ropinirol Mylan 2 mg, filmomhulde tabletten:	21, 28, 84 en 126 filmomhulde tabletten

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Mylan B.V.
Dieselweg 25
3752 LB Bunschoten

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

Ropinirol Mylan 0,25 mg, filmomhulde tabletten:	RVG 34856
Ropinirol Mylan 0,5 mg, filmomhulde tabletten:	RVG 34857
Ropinirol Mylan 1 mg, filmomhulde tabletten:	RVG 34858
Ropinirol Mylan 2 mg, filmomhulde tabletten:	RVG 34859

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 september 2008
Datum van laatste verlenging: 8 maart 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 25 juni 2020