

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

Hulpstof met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 54,25 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Ropinirole Viatris 0,25 mg: Witte tot gebroken witte, biconvexe capsulevormige filmomhulde tabletten met breukstreep aan beide zijden.
Ropinirole Viatris 0,5 mg: Gele, biconvexe capsulevormige filmomhulde tabletten met breukstreep aan beide zijden.
Ropinirole Viatris 1 mg: Groene, biconvexe capsulevormige filmomhulde tabletten met breukstreep aan beide zijden.
Ropinirole Viatris 2 mg: Licht roze, biconvexe capsulevormige filmomhulde tabletten met breukstreep aan beide zijden.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van de ziekte van Parkinson onder de volgende omstandigheden:

- Initiële behandeling als monotherapie, om de invoering van levodopa uit te stellen
- Samen met levodopa, in verloop van de aandoening, wanneer het effect van levodopa afstompt of inconsistent wordt en fluctuaties in het therapeutische effect optreden (fluctuaties van het type "einde dosis" of "aan-uit")
- Voor de symptomatische behandeling van matige tot ernstige idiopathische rusteloze benensyndroom (zie rubriek 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Oraal gebruik.

Volwassenen

Het verdient aanbeveling de dosis individueel aan te passen, naargelang van de

doeltreffendheid en de verdraagbaarheid.

Ziekte van Parkinson

Ropinirole Viatris moet driemaal daags ingenomen worden, liefst met de maaltijden om de gastro-intestinale tolerantie te verbeteren.

Begin van de behandeling

Tijdens de eerste week moet de begin dosis ropinirol 0,25 mg driemaal daags (t.i.d.) bedragen. Daarna kan de dosis ropinirol verhoogd worden met stappen van 0,25 mg t.i.d. – volgens het behandelingsschema:

Week	1	2	3	4
Eenheidsdosis (mg) ropinirol	0,25	0,5	0,75	1,0
Totale dagelijkse dosis (mg) ropinirol	0,75	1,5	2,25	3,0

Behandelingsschema

Na de aanvankelijke titratie, kan de ropinirol dosis wekelijks worden verhoogd met stappen van 0,5 mg tot 1 mg t.i.d. (1,5 tot 3 mg/dag).

Een respons op de behandeling kan verwacht worden vanaf een dagelijkse dosis ropinirol van 3 mg tot 9 mg. Als dit niet volstaat om de symptomen onder controle te brengen en te houden, is een verhoging van de ropinirol dosis tot maximaal 24 mg/dag toegestaan.

Doseringen ropinirol boven 24 mg/dag werden niet onderzocht in klinisch onderzoek.

Als de behandeling één dag of meer wordt onderbroken, moet een nieuwe startfase met dosistitratie overwogen worden (zie boven).

Als ropinirol wordt toegediend in aanvulling op levodopa, mag de gelijktijdige dosering van levodopa geleidelijk worden verlaagd volgens de symptomatische respons. In klinische studies werd de dosering van levodopa geleidelijk verlaagd bij ongeveer 20% van de patiënten die werden behandeld met ropinirol als aanvullende behandeling.

Bij patiënten met een gevorderde ziekte van Parkinson die ropinirol krijgen in combinatie met levodopa, kunnen dyskinesieën optreden tijdens de initiële verhoging van de dosering van ropinirol. In klinische studies werd aangetoond dat een verlaging van de dosering van levodopa de dyskinesieën kan verbeteren (zie rubriek 4.8).

Als ropinirol ter vervanging van een andere dopamine-agonist wordt gebruikt, moet deze laatste worden stopgezet volgens de aanbevelingen van de registratiehouder alvorens de behandeling met ropinirol aan te vatten.

Net als met andere dopamineagonisten, is het noodzakelijk dat de behandeling met ropinirol geleidelijk wordt stopgezet door het aantal dagelijkse doses te verlagen over een periode van één week (zie rubriek 4.4).

Rusteloze benensyndroom

Ropinirole Viatris moet ingenomen worden net voor het slapengaan, maar de dosis kan ingenomen worden tot 3 uur voor het slapengaan. Ropinirole Viatris kan met voedsel worden ingenomen voor een betere gastro-intestinale tolerantie.

Begin van de behandeling (week 1)

De aanbevolen begin dosis is 0,25 mg eenmaal daags (toegediend zoals hierboven aangegeven) gedurende 2 dagen. Als deze dosis goed wordt verdragen, kan hij opgetrokken worden tot 0,5 mg éénmaal daags voor de rest van week 1.

Behandelingsschema (vanaf week 2)

Na de inzet van de behandeling moet de dagelijkse dosis opgetrokken worden tot de optimale therapeutische respons wordt bereikt. De gemiddelde dosis in klinisch onderzoek, bij patiënten met matig tot ernstig rusteloze benensyndroom was 2 mg eenmaal daags.

De dosis kan verhoogd worden tot 1 mg eenmaal daags in week 2. De dosis kan verhoogd worden met 0,5 mg per week in de volgende twee weken tot een dosis van 2 mg eenmaal daags. Bij sommige patiënten kan, om een optimale verbetering te bereiken, de dosis geleidelijk verhoogd worden tot maximum 4 mg eenmaal daags. In klinisch onderzoek werd de dosis verhoogd met 0,5 mg per week tot 3 mg eenmaal daags en dan met 1 mg tot de maximale aanbevolen dosis van 4 mg eenmaal per dag zoals getoond in tabel 1.

Doses boven 4 mg éénmaal per dag werden niet onderzocht bij patiënten met rusteloze benensyndroom.

Tabel 1: dosistitratie

Week	2	3	4	5*	6*	7*
Dosis (mg)/eenmaal daags	1	1,5	2	2,5	3	4

* Om de optimale verbetering te bereiken bij sommige patiënten.

De werkzaamheid van een behandeling met ropinirol na meer dan 12 weken werd niet aangetoond (zie rubriek 5.1). De respons van de patiënt moet worden geëvalueerd na 12 weken behandeling en de noodzaak tot voortzetting van de behandeling moet dan opnieuw worden geëvalueerd. Als de behandeling wordt onderbroken voor meer dan een paar dagen, moet deze opnieuw opgestart worden met een dosistitratie zoals hierboven beschreven.

Algemene informatie voor de indicaties ziekte van Parkinson en rusteloze benensyndroom

Kinderen en adolescenten

Ropinirol is niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar wegens gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Bejaarde patiënten

De klaring van ropinirol is ongeveer 15% lager bij patiënten van 65 jaar of ouder. Hoewel een aanpassing van de dosering niet vereist is, moet de dosering van ropinirol bij elke patiënt afzonderlijk worden verhoogd onder zorgvuldige monitoring van de tolerantie tot de optimale klinische respons wordt bereikt.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min) werd geen verandering van de klaring van ropinirol waargenomen, wat erop wijst dat een aanpassing van de dosering in die populatie niet noodzakelijk is.

Het gebruik van ropinirol bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) zonder chronische hemodialyse werd niet onderzocht.

Ziekte van Parkinson

In een studie over het gebruik van ropinirol bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (patiënten in hemodialyse) werd aangetoond dat de dosering bij die patiënten als volgt moet

worden aangepast: de initiële dosering van ropinirol is 0,25 mg driemaal per dag. De verdere verhoging van de dosering moet worden gebaseerd op de tolerantie en de werkzaamheid. De aanbevolen maximumdosering bij patiënten die chronische hemodialyse krijgen, is 18 mg/dag. Extra doses na hemodialyse zijn niet vereist (zie rubriek 5.2).

Rusteloze benensyndroom

In een studie over het gebruik van ropinirol bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (patiënten in hemodialyse) werd aangetoond dat de dosering bij die patiënten als volgt moet worden aangepast: de aanbevolen initiële dosering van ropinirol is 0,25 mg eenmaal per dag. De verdere verhoging van de dosering moet worden gebaseerd op de tolerantie en de werkzaamheid. De aanbevolen maximumdosering ropinirol bij patiënten die chronische hemodialyse krijgen, is 3 mg/dag. Extra doses na hemodialyse zijn niet vereist (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Slaperigheid en episoden van plots inslapen

Ropinirol werd geassocieerd met slaperigheid en episodes van plots inslapen, vooral bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Plotse slaapaanvallen gedurende de dagelijkse activiteiten zijn soms gemeld, in sommige gevallen zonder bewustwording of waarschuwingssignalen. Patiënten moeten hierover geïnformeerd worden en aangeraden voorzichtig te zijn bij het besturen van voertuigen of de bediening van machines tijdens de behandeling met ropinirol.

Patiënten die slaperigheid en/of een plots optredende slaapaanval vertoonden, mogen geen voertuig besturen noch machines gebruiken. Er kan worden overwogen de dosis te verminderen of de behandeling stop te zetten.

Psychiatrische of psychotische stoornissen

Patiënten met ernstige psychiatrische of psychotische stoornissen of een voorgeschiedenis van dergelijke stoornissen mogen alleen behandeld worden met dopamineagonisten na zorgvuldige afweging van de risico's en de voordelen.

Impulscontrolestoornissen

De patiënten moeten regelmatig worden gevolgd op de ontwikkeling van impulscontrolestoornissen. Patiënten en hulpverleners moeten weten dat gedragsymptomen van impulscontrolestoornissen zoals pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of kopen, eetbuien of dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamineagonisten, waaronder ropinirol. Dosisverlaging/geleidelijk stoppen van de behandeling zou overwogen moeten worden als zulke symptomen zich ontwikkelen.

Manie

De patiënten moeten regelmatig worden gevolgd voor het optreden van manie. Patiënten en hulpverleners moeten weten dat symptomen van manie kunnen optreden met of zonder symptomen van impulscontrolestoornissen bij patiënten die worden behandeld met Ropinirole Viatrix. Als dergelijke symptomen optreden, moet worden overwogen om de dosering te

verlagen/de medicatie geleidelijk stop te zetten.

Maligne neuroleptisch syndroom

Symptomen die wijzen op een maligne antipsychoticasyndroom zijn gemeld bij abrupte stopzetting van een dopaminerge behandeling. Daarom wordt aanbevolen de behandeling geleidelijk af te bouwen (zie rubriek 4.2).

Hypotensie

Vanwege het risico van hypotensie is opvolging van de bloeddruk aanbevolen, vooral in het begin van de behandeling, bij patiënten met ernstige cardiovasculaire aandoeningen (vooral coronaire insufficiëntie).

Neuroleptische acathisie, tasikinesie, secundair rusteloze benensyndroom

Ropinirol mag niet gebruikt worden voor de behandeling van neuroleptische acathisie, tasikinesie (neuroleptisch geïnduceerde compulsieve neiging om te lopen), of secundair rusteloze benensyndroom (bv. veroorzaakt door nierfalen, anemie door ijzertekort of zwangerschap).

Tijdens de behandeling met ropinirol kan paradoxale verergering van de symptomen van rusteloze benensyndroom met een vroeg begin (versterking), en heroptreden van de symptomen in de vroege ochtenduren (ochtend-rebound) waargenomen worden. Als dit zich voordoet, moet de behandeling herzien worden en een aanpassing van de dosering of beëindiging van de behandeling overwogen worden.

Ontwenningssyndroom bij gebruik van dopamineagonisten (DAWS)

Een ontwenningssyndroom is gerapporteerd met dopamineagonisten ('dopamine agonist withdrawal syndrome', DAWS), waaronder ropinirol (zie rubriek 4.8).

Bij stopzetting van de behandeling bij patiënten met een ziekte van Parkinson moet de dosering van ropinirol geleidelijk worden verlaagd (zie rubriek 4.2). Volgens beperkte gegevens lopen patiënten met impulscontrolestoornissen en patiënten die een hoge dagdosering en/of een hoge cumulatieve dosis van dopamineagonisten krijgen mogelijk een hoger risico om een ontwenningssyndroom te ontwikkelen. Ontwenningsverschijnselen zijn apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn en reageren niet op levodopa.

Vooraleer de dosering van ropinirol wordt verminderd en wordt stopgezet, moeten de patiënten worden ingelicht over mogelijke ontwenningsverschijnselen. Ze moeten van dichtbij worden gevolgd tijdens het verlagen van de dosering en de stopzetting. In geval van ernstige en/of aanhoudende ontwenningsverschijnselen kan worden overwogen tijdelijk opnieuw ropinirol te geven in de laagste effectieve dosering.

Hallucinaties

Hallucinaties zijn een bekende bijwerking van behandeling met dopamineagonisten en levodopa. Patiënten moeten geïnformeerd worden dat er hallucinaties kunnen optreden.

Hulpstoffen

Lactose

Dit geneesmiddel bevat ook lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Natrium

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

Er werd geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen ropinirol en levodopa of domperidon, die een dosisaanpassing van deze geneesmiddelen vereiste.

Neuroleptica en andere centraal actieve dopamineantagonisten, zoals sulpiride of metoclopramide, kunnen de werkzaamheid van ropinirol verminderen en daarom moet gelijktijdig gebruik van deze farmaceutische producten vermeden worden.

Verhoogde ropinirolplasmaconcentraties werden waargenomen bij patiënten die met hoge dosissen oestrogenen werden behandeld. Bij patiënten die al hormonale substitutietherapie (HST) krijgen, kan de ropinirolbehandeling op de gebruikelijke manier worden ingezet. Bij het instellen of stopzetten van HST tijdens een behandeling met ropinirol kan, naargelang van de klinische respons, noodzakelijk zijn om de dosis ropinirol aan te passen.

Ropinirol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door het iso-enzym CYP1A2 van cytochroom P450. In een farmacokinetische studie (met een dosering van ropinirol van 2 mg 3-maal per dag bij patiënten met de ziekte van Parkinson) verhoogde ciprofloxacine de C_{max} en het oppervlak onder de curve (AUC) van ropinirol met respectievelijk 60 % en 84 %, met een mogelijk risico van bijwerkingen. Bij patiënten die reeds ropinirol krijgen, kan het dus noodzakelijk zijn de dosis ropinirol aan te passen wanneer gestart of gestopt wordt met geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij CYP1A2 remmen zoals bijv. ciprofloxacine, enoxacine of fluvoxamine.

Een farmacokinetische interactiestudie –tussen ropinirol (bij een dosis van 2 mg, driemaal daags) en theofylline (een CYP1A2-substraat) bij patiënten met de ziekte van Parkinson bracht geen verandering in de farmacokinetiek van ropinirol of theofylline aan het licht.

Roken is een bekende inductor van CYP1A2, dus als patiënten stoppen met of beginnen te roken tijdens de behandeling met ropinirol, kan een dosisaanpassing vereist zijn.

Bij patiënten die een combinatie van vitamine K-antagonisten en ropinirol kregen, werden gevallen van een verstoorde INR gemeld. Een verhoging van de klinische en biologische controle (INR) is gerechtvaardigd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Onderzoek op dieren heeft aangetoond dat er een toxiciteit is voor de voortplanting (zie rubriek 5.3). Aangezien het mogelijke risico bij de mens niet bekend is, wordt aanbevolen om ropinirol niet te gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Het is aangetoond dat ropinirol-gerelateerde stoffen overgaan in de melk van zogende ratten. Het is niet bekend of ropinirol en zijn metabolieten in de moedermelk bij de mens worden uitgescheiden. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Ropinirol mag niet gebruikt worden bij moeders die borstvoeding geven, omdat het de melkproductie kan remmen.

Vruchtbaarheid

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

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

Patiënten met hallucinaties en die slaperigheid en/of episodes van plots inslapen meemaken - of hebben meegemaakt - tijdens een behandeling met ropinirol, moeten geïnformeerd worden dat ze geen voertuigen mogen besturen en niet deelnemen aan activiteiten waar een verstoorde alertheid hen en anderen in gevaar kan brengen van ernstig letsel of dood (bv. bediening van machines). Dit geldt tot zulke herhaaldelijke slaapaanvallen en slaperigheid verdwenen zijn (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De vermelde bijwerkingen worden hieronder opgesomd per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn als volgt gedefinieerd; zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10000$ tot $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10000$); niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald.

Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen gepresenteerd in dalende volgorde van ernst.

Gebruik van ropinirol bij rusteloze benensyndroom

In klinische proeven met rusteloze benensyndroom was misselijkheid de meest voorkomende bijwerking gerelateerd aan de medicatie (ongeveer 30% van de patiënten). De bijwerkingen waren normaal licht tot matig en traden op in het begin van de behandeling of bij een dosisverhoging en een paar patiënten trokken zich terug uit het klinisch onderzoek vanwege de bijwerkingen.

Tabel 2 geeft een lijst van de bijwerkingen gemeld voor ropinirol in het 12 weken durende klinische onderzoek bij $\geq 1,0\%$ boven het percentage voor placebo of van de soms gemelde bijwerkingen waarvan bekend is dat ze verband houden met ropinirol.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld in het 12 weken durende klinisch onderzoek naar rusteloze benensyndroom (ropinirol n=309, placebo n=307)

Psychische stoornissen	
Vaak	Zenuwachtigheid
Soms	Verwardheid
Niet bekend	Dopaminedisregulatiesyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Syncope, slaperigheid, duizeligheid (waaronder draaiduizeligheid)
Bloedvataandoeningen	
Soms	Posturale hypotensie, hypotensie
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Braken, misselijkheid
Vaak	Buikpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid

Tabel 3: Bijwerkingen die werden gerapporteerd in andere klinische studies bij het rusteloze benensyndroom

Psychische stoornissen	
Soms	Hallucinaties
Niet bekend	Dopaminedisregulatiesyndroom
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Toename, rebound in de vroege ochtend (zie rubriek 4.4)

Aanpak van bijwerkingen

Een verlaging van de dosering moet worden overwogen bij patiënten die significante bijwerkingen vertonen. Als de bijwerkingen verdwijnen, kan de dosering geleidelijk weer worden verhoogd. Indien nodig, kunnen geneesmiddelen tegen nausea worden gebruikt die geen centraalwerkende dopamineagonisten zijn, zoals domperidon.

Hallucinaties werden soms gemeld in de langdurige open onderzoeken.

Paradoxe verergering van de symptomen van rusteloze benensyndroom met een vroeg begin (versterking), en heroptreden van de symptomen in de vroege ochtenduren (ochtend-rebound) kan waargenomen worden tijdens de behandeling met ropinirol.

Gebruik van ropinirol voor de ziekte van Parkinson

Ropinirol is ook geïndiceerd bij de behandeling van de ziekte van Parkinson. De bijwerkingen worden hieronder opgesomd per systeem/orgaanklasse en frequentie. Aangegeven wordt of deze bijwerkingen in klinische onderzoeken werden gemeld in monotherapie of als aanvullende behandeling op levodopa.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd; 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 dalende volgorde van ernst.

Immuunsysteemaandoeningen

Niet bekend: Overgevoelighedsreacties (inclusief urticaria, angio-oedeem, rash, pruritus).

Psychische stoornissen

Vaak: hallucinaties.

Soms: psychotische reacties (andere dan hallucinaties) waaronder delirium, waanideeën, paranoia.

Niet bekend: agressiviteit*, dopaminedysregulatiesyndroom, manie (zie rubriek 4.4), impulscontrolestoornissen** (zie rubriek 4.4).

*Agressiviteit

is in verband gebracht met psychotische reacties en dwangsymptomen.

**Impulscontrolestoornissen: pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of kopen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten waaronder Requip (zie rubriek 4.4).

Gebruik in studies over combinatiestudies:

Vaak: verwardheid

Zenuwstelselaandoeningen

Zeer vaak: slaperigheid

Vaak: draaiierigheid (inclusief duizeligheid)

Soms: plots optredende slaapaanvallen, overmatige slaperigheid overdag.

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

Gebruik in monotherapiestudies:

Zeer vaak: syncope.

Gebruik in combinatiestudies:

Zeer vaak: dyskinesie. Bij patiënten in een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson, kan dyskinesie optreden tijdens de initiële titratie van ropinirol. In klinische studies werd aangetoond dat een vermindering van de dosering van levodopa, de dyskinesie kan verbeteren (zie rubriek 4.2).

Bloedvataandoeningen

Soms: orthostatische hypotensie, hypotensie.

orthostatische hypotensie of hypotensie is zelden ernstig.

Ademhalingsstelsel-, thorax- en mediastinumaandoeningen

Soms: de hik

Maagdarmsstelselaandoeningen

Zeer vaak: misselijkheid.

Vaak: maagzuur

Gebruik in monotherapiestudies:

Vaak: braken, abdominale pijn.

Lever- en galaandoeningen

Niet bekend: leverreacties, hoofdzakelijk stijgingen van de leverenzymen

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen

Niet bekend: spontane peniserectie

Algemene aandoeningen

Gebruik in monotherapiestudies:

Vaak: perifeer oedeem (waaronder oedeem in de benen)

Niet bekend: dopamine-agonist onttrekkingssyndroom (inclusief apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn)

‘Dopamine agonist withdrawal syndrome’

Er kunnen niet-motorische bijwerkingen optreden wanneer de behandeling met dopamineagonisten, met inbegrip van ropinirol, wordt afgebouwd of stopgezet (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 Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De symptomen van overdosis met ropinirol houden verband met de dopaminerge activiteit.

Deze symptomen kunnen verlicht worden door geschikte behandeling met dopamineantagonisten, zoals neuroleptica of metoclopramide.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: dopaminerge middelen, dopamineagonisten. ATC-code: N04BC04.

Werkingsmechanisme

Ropinirol is een niet-ergoline D₂/D₃ dopamineagonist die de striatale dopaminereceptoren stimuleert.

Ropinirol verlicht de symptomen van dopaminedeficiëntie, een kenmerk van de ziekte van Parkinson, door stimulatie van striatale dopaminereceptoren.

Ropinirol remt de prolactinesecretie door inwerking ter hoogte van de hypothalamus en de hypofyse.

Studie naar de effecten van ropinirol op cardiale repolarisatie

Een grondig QT-onderzoek bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers met doseringen van 0,5 , 1, 2 en 4 mg ropinirol filmomhulde tabletten (onmiddellijke afgifte) 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 minder dan 7,5 milliseconden. Het effect van ropinirol bij hogere doseringen is niet systematisch onderzocht.

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

Klinische werkzaamheid

Rusteloze benensyndroom

Ropinirol mag alleen worden voorgeschreven aan patiënten met matig tot ernstig idiopathisch rusteloze benensyndroom. Matig tot ernstig idiopathisch rusteloze benensyndroom is typisch vertegenwoordigd door patiënten die lijden aan slapeloosheid of ernstig ongemak in de ledematen.

In de vier doeltreffendheidsonderzoeken van 12 weken, werden patiënten met rusteloze benensyndroom gerandomiseerd op ropinirol of placebo, en de effecten op de IRLS-schaal scores na week 12 werden vergeleken met de begintoestand. De gemiddelde dosis van ropinirol voor de matige tot ernstige patiënten was 2,0 mg/dag. In een gecombineerde analyse van matig tot ernstig rusteloze benensyndroom bij patiënten uit de vier onderzoeken van 12

weken, bedroeg het aangepaste verschil in behandeling voor de veranderingen van de begintoestand als totale score op de IRLS-schaal in week 12 LOCF (Last Observation Carry-forward) in de Intention-to-Treat populatie -4,0 punten (95% BI -5,6, -2,4, $p < 0,0001$; gemiddelde punten op de IRLS in het begin en na week 12 LOCF (Last Observation Carry-forward): ropinirol 28,4 en 13,5; placebo 28,2 en 17,4).

Een placebogecontroleerd onderzoek van 12 weken met polysomnograaf bij patiënten met rusteloze benensyndroom bestudeerde het effect van de behandeling met ropinirol op periodieke beenbewegingen tijdens de slaap. Een statistisch beduidend verschil tussen ropinirol en placebo in de periodieke beenbewegingen in de slaap werd gezien tussen het begin en week 12.

Een gecombineerde analyse van gegevens bij patiënten met matig tot ernstig rusteloze benensyndroom in de 4 placebogecontroleerde onderzoeken over 12 weken wees erop dat patiënten op ropinirol significante verbeteringen melden ten opzichte van placebo voor de parameters van de Medical Outcome Study Sleep Scale (scores op 0-100 behalve voor de hoeveelheid slaap). De aangepaste behandelingsverschillen tussen ropinirol en placebo waren: slaapstoornissen (-15,2, 95% BI -19,37, -10,94; $p < 0,0001$), slaaphoeveelheid (0,7 uur, 95% BI 0,49, 0,94; $p < 0,0001$), adequaatheid van de slaap (18,6, 95% BI 13,77, 23,45; $p < 0,0001$) en slaperigheid overdag (-7,5, 95% BI -10,86, -4,23; $p < 0,0001$).

De werkzaamheid op lange termijn werd geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie van 26 weken. De resultaten waren moeilijk te interpreteren aangezien ze sterk verschilden volgens het centrum en gezien het hoge percentage ontbrekende gegevens. In vergelijking met de placebo kon geen behoud van werkzaamheid na 26 weken worden aangetoond.

In klinisch onderzoek waren de meeste patiënten van kaukasische afkomst.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De orale absorptie van ropinirol verloopt snel. De biobeschikbaarheid van ropinirol is ongeveer 50 % (36 tot 57 %). Orale absorptie van ropinirol filmomhulde tabletten (onmiddellijke afgifte) verloopt snel, waarbij de piekconcentraties na een mediane tijd van het bereiken van 1,5 uur na inname worden bereikt. Een vetrijke maaltijd vertraagt de absorptie van ropinirol te oordelen naar de toename van de mediane T_{max} met 2,6 uur en de gemiddelde daling van de C_{max} met 25%.

Distributie

De binding van ropinirol aan plasmaproteïnen is laag (10 – 40 %).

Consistent met de sterke lipofiliteit, vertoont ropinirol een groot distributievolume (ongeveer 7 l/kg).

Biotransformatie

Ropinirol wordt vooral geklaard door het cytochroom P450-enzym CYP1A2, en zijn metabolieten worden hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden. De hoofdmetabooliet is ten minste 100 keer minder krachtig dan ropinirol in dierlijke modellen van dopaminerge functies.

Eliminatie

Ropinirol wordt uit de systemische circulatie geklaard met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 6 uur. De toename van de systemische blootstelling (C_{max} en AUC) aan ropinirol is ongeveer evenredig binnen de therapeutische doseringsvork. Er wordt geen verandering van de orale klaring van ropinirol waargenomen na eenmalige en

herhaalde orale toediening. Er werd een brede interindividuele variabiliteit van de farmacokinetische parameters waargenomen.

Lineariteit

De farmacokinetiek van ropinirol is lineair (C_{max} en AUC) binnen de therapeutische vork van 0,25 mg tot 4 mg na eenmalige en herhaalde toediening.

Aan de populatie gerelateerde kenmerken

De orale klaring van ropinirol is ongeveer 15% lager bij oudere patiënten (65 jaar of ouder) dan bij jongere patiënten. Een aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij ouderen.

Nierinsufficiëntie

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

Bij patiënten met een terminale nierinsufficiëntie die chronische hemodialyse krijgen, is de orale klaring van ropinirol ongeveer 30% lager. De orale klaring van de metabolieten SKF-104557 en SKF-89124 was respectievelijk ongeveer 80% en 60% lager. Daarom wordt de aanbevolen maximumdosering beperkt tot 3 mg/dag bij patiënten met het rusteloze benensyndroom en tot 18 mg/dag bij patiënten met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2).

Pediatrische populatie

Uit beperkte farmacokinetische gegevens bij adolescenten (12 tot 17 jaar, n = 9) blijkt dat de systemische blootstelling na toediening van eenmalige doses van 0,125 mg en 0,25 mg vergelijkbaar was met die waargenomen bij volwassenen (zie ook rubriek 4.2; alinea “Kinderen en adolescenten”).

Zwangerschap

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductietoxiciteit

In vruchtbaarheidsstudies bij vrouwelijke ratten werden er effecten gezien op de inplanting, te wijten aan het prolactineverlagende effect van ropinirol. Er dient opgemerkt te worden dat prolactine niet essentieel is voor de inplanting bij de mens.

Toediening van ropinirol aan drachtige ratten in voor de moeder toxische doseringen, resulteerde in een daling van het lichaamsgewicht van de foetus bij 60 mg/kg/dag (gemiddelde AUC bij ratten ongeveer 2-maal de hoogste AUC bij de maximaal aanbevolen dosis voor mensen (MRHD)), verhoogde foetale dood bij 90 mg/kg/dag (ongeveer 3-maal de hoogste AUC bij de MRHD) en misvormingen van de tenen of de vingers bij 150 mg/kg/dag (ongeveer 5-maal de hoogste AUC bij de MRHD). Men zag geen teratogene effecten bij de rat bij 120 mg/kg/dag (ongeveer 4-maal de hoogste AUC bij de MRHD) en er was geen indicatie dat er een effect is tijdens de organogenese bij het konijn wanneer het alleen, in de dosis van 20 mg/kg (9,5-maal de gemiddelde menselijke C_{max} bij de MRHD) werd gegeven. Nochtans veroorzaakte de toediening aan konijnen van ropinirol bij 10 mg/kg (4,8-maal de gemiddelde menselijke C_{max} bij de MRHD) in combinatie met orale L-dopa een hogere incidentie en ernstiger misvormingen van de tenen of de vingers dan L-dopa alleen.

Toxicologie

De toxicologische profielen worden voornamelijk bepaald door de farmacologische activiteit

van ropinirol: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, bloeddrukdaling en hartslagvertraging, ptosis en speekselvloed. Enkel bij albino ratten werd retinale achteruitgang waargenomen in een onderzoek over lange termijn bij de hoogste doseringen (50 mg/kg/dag), waarschijnlijk geassocieerd met een toegenomen blootstelling aan licht.

Genotoxiciteit

Genotoxiciteit werd niet waargenomen in de gebruikelijke batterij van *in vitro* en *in vivo* tests.

Carcinogeen potentieel

In muis- en ratmodellen werd onderzoek uitgevoerd over twee jaar met doses tot 50 mg/kg/dag. Het onderzoek met muizen leverde geen carcinogene effecten op. In het onderzoek met ratten waren de enige letsels die in verband met ropinirol gebracht werden leydigcelhyperplasie en testikeladenoom, als gevolg van de hypoprolactinemische effecten van ropinirol. Deze letsels werden beschouwd als een speciesafhankelijk verschijnsel en vormen geen risico voor het klinische gebruik van ropinirol.

Veiligheidsfarmacologie

In *in-vitro* studies is aangetoond dat ropinirol de door hERG gemedieerde stromen remt. De IC₅₀ is 5-maal hoger dan de verwachte maximale plasmaconcentratie bij patiënten die worden behandeld met de hoogste aanbevolen dosering (24 mg/dag) (zie rubriek 5.1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet:

Microkristallijne cellulose

Lactosemonohydraat

Natriumcroscarmellose

Hypromellose

Magnesiumstearaat

Omhulling:

0,25 mg:

Hypromellose

Titaandioxide (E171)

Macrogol

Polysorbaat

0,5 mg:

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Geel ijzeroxide (E172)

1 mg:

Hypromellose
Macrogol
Geel ijzeroxide (E172)
Titaandioxide (E171)
Indigokarmijn (E132)

2 mg:

Hypromellose
Titaandioxide (E171)
Macrogol
Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-multidoseringscontainer met kindveilige dop (PP)

Silicagelhouder

Ropinirole Viatris 0,25 mg:	12, 21, 28, 84 en 126 filmomhulde tabletten
Ropinirole Viatris 0,5 mg:	21, 28, 84 en 126 filmomhulde tabletten
Ropinirole Viatris 1 mg:	21, 28, 84 en 126 filmomhulde tabletten
Ropinirole Viatris 2 mg:	21, 28, 84 en 126 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

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

Viatrix GX
Terhulpesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Ropinirole Viatrix 0,25 mg: BE315594
Ropinirole Viatrix 0,5 mg: BE315603
Ropinirole Viatrix 1 mg : BE315612
Ropinirole Viatrix 2 mg : BE315621

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25/03/2008
Datum van laatste hernieuwing: 18/03/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

04/2024
Datum van goedkeuring: 06/2024