Versie 41

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

REQUIP-MODUTAB 2 mg tabletten met verlengde afgifte
REQUIP-MODUTAB 4 mg tabletten met verlengde afgifte
REQUIP-MODUTAB 8 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

REQUIP-MODUTAB 2 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 2 mg ropinirol als hydrochloride.
Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 44,0 mg lactose.

REQUIP-MODUTAB 4 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 4 mg ropinirol als hydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect:
Elke tablet bevat 41,8 mg lactose, 1,24 mg zonnegeel FCF (E110).

REQUIP-MODUTAB 8 mg tabletten met verlengde afgifte:
Elke tablet met verlengde afgifte bevat 8 mg ropinirol als hydrochloride.
Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 37,5 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte.

REQUIP-MODUTAB 2 mg tabletten met verlengde afgifte:
Roze, capsulevormige tablet, filmomhuld met de markering "GS" op de ene en "3V2" op de andere zijde.

REQUIP-MODUTAB 4 mg tabletten met verlengde afgifte:
Lichtbruine, capsulevormige tablet, filmomhuld met de markering "GS" op de ene en "WXG" op de andere zijde.

REQUIP-MODUTAB 8mg tabletten met verlengde afgifte:
Rode, capsulevormige tablet, filmomhuld met de markering "GS" op de ene en "5CC" op de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van de ziekte van Parkinson in de volgende omstandigheden:

- Instellen van de behandeling in monotherapie, om de invoering van levodopa uit te stellen.
- In combinatie met levodopa, tijdens de ontwikkeling van de ziekte, wanneer de werking van levodopa uitgeput raakt of onregelmatig wordt en er schommelingen in het therapeutisch effect optreden (schommelingen van het type 'einde dosis' of 'on-off'-effecten).

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. REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte dienen eenmaal daags en elke dag op ongeveer hetzelfde moment te worden ingenomen. De tabletten met verlengde afgifte kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte dienen geheel te worden doorgeslikt en mogen niet worden gekauwd, gemalen of gedeeld.

Aanvang van de behandeling
De startdosering van ropinirol tabletten met verlengde afgifte is 2 mg eenmaal daags gedurende de eerste week. Dit dient in de tweede week van behandeling te worden verhoogd tot 4 mg eenmaal daags. Bij een dosering van 4 mg eenmaal daags ropinirol tabletten met verlengde afgifte kan een therapeutische respons worden verwacht.

Patiënten die de behandeling starten met een dosering van 2 mg ropinirol tabletten met verlengde afgifte per dag en die bijwerkingen ervaren die ze niet kunnen verdragen, kunnen baat hebben bij het overgaan op een behandeling met een lagere dagdosis ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte), verdeeld over drie gelijke doses.

Therapeutische dosering
Patiënten dienen ingesteld te worden op de laagste dosering van ropinirol tabletten met verlengde afgifte waarmee controle van de symptomen wordt bereikt.

Indien controle van de symptomen onvoldoende of niet blijvend is met een eenmaal daagse dosering van 4 mg ropinirol tabletten met verlengde afgifte, kan de dagelijkse dosis ropinirol tabletten met verlengde afgifte worden verhoogd met 2 mg per week of langere intervalperiode tot een dosering van 8 mg eenmaal daags ropinirol tabletten met verlengde afgifte.

Indien controle van de symptomen nog steeds onvoldoende of niet blijvend is met een eenmaal daagse dosering van 8 mg ropinirol tabletten met verlengde afgifte, kan de dagelijkse dosis worden verhoogd met 2 mg tot 4 mg in tweewekelijkse of langere intervalperiodes. De maximale dagelijkse dosering van ropinirol tabletten met verlengde afgifte is 24 mg.

Het wordt aangeraden dat patiënten het minimale aantal ropinirol tabletten met verlengde afgifte krijgen voorgeschreven om de benodigde dosering te bereiken, door het gebruik van de hoogst beschikbare tabletsterktes van ropinirol tabletten met verlengde afgifte.

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

Als REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte worden gebruikt als toevoeging bij levodopa, kan de dosering levodopa geleidelijk worden teruggebracht, afhankelijk van de klinische respons. In klinische onderzoeken werd de dosis levodopa geleidelijk verminderd met ca. 30% bij patiënten die tegelijkertijd REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte gebruikten. Bij patiënten in een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson die REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte nemen in combinatie met levodopa, kan dyskinesie optreden tijdens de initiële titratie van REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte. In klinische studies werd aangetoond dat een vermindering van de dosering van levodopa, de dyskinesie 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.

Zoals ook geldt voor andere dopamine-agonisten, is het noodzakelijk de behandeling met ropinirol geleidelijk stop te zetten door de dagelijkse dosis over een periode van één week te verminderen (zie rubriek 4.4).

Overgaan van Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte) naar REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte
Patiënten kunnen van de ene op de andere dag overgaan van Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte) op REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte. De dosering REQUIP-MODUTAB met verlengde afgifte dient te worden gebaseerd op de totale dagelijkse dosis Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte) die de patiënt innam. De tabel hieronder toont de aanbevolen dosering REQUIP-MODUTAB met verlengde afgifte voor patiënten die overstappen van Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte):

Overgaan van Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte) naar REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte

Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte), Totale dagelijkse dosering (mg)	**REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte, Totale dagelijkse dosering (mg)**
0,75 - 2,25	2
3 - 4,5	4
6	6
7,5 - 9	8
12	12
15-18	16
21	20
24	24

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

Kinderen en adolescenten

REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte worden niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar omdat men niet over voldoende gegevens beschikt omtrent de veiligheid en de doeltreffendheid.

Ouderen

De klaring van ropinirol is verminderd met ongeveer 15% bij patiënten van 65 jaar of ouder. Ofschoon geen aanpassing van de dosis noodzakelijk is, moet de ropinirol dosis individueel getitreerd worden, met zorgvuldige controle van de tolerantie, tot de optimale klinische respons. Voor patiënten van 75 jaar of ouder kan een tragere titratie tijdens de aanvang van de behandeling worden overwogen.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen 30 en 50 ml/min) werd geen wijziging in de klaring van ropinirol vastgesteld, wat erop wijst dat de dosering bij deze populatie niet hoeft te worden aangepast.

Een studie van het gebruik van ropinirol bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (patiënten op hemodialyse) toonde aan dat bij deze patiënten dosisaanpassing als volgt vereist is: de aanbevolen aanvangsdosis van REQUIP-MODUTAB is 2 mg éénmaal daags. Verdere dosisverhogingen moeten gebaseerd zijn op tolerantie en werkzaamheid. De aanbevolen maximumdosis REQUIP-MODUTAB is 18 mg/dag voor patiënten die regelmatig gehemodialyseerd worden. Aanvullende doses na hemodialyse zijn niet vereist (zie rubriek 5.2).

Het gebruik van ropinirol bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) die niet regelmatig gehemodialyseerd worden, werd niet onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in de rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring lager dan 30 ml/min) zonder regelmatige hemodialyse.
- Leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Slaperigheid en plots optredende slaapaanvallen
Met ropinirol werden slaperigheid en plots optredende slaapaanvallen gemeld, in het bijzonder bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Plotse slaapaanvallen gedurende de dagelijkse activiteiten werden gemeld, in sommige gevallen zonder bewustwording of waarschuwingssignalen (zie rubriek 4.8). Men moet de patiënten die met ropinirol worden behandeld hierover inlichten en men moet hen tot voorzichtigheid aanmanen bij het besturen van voertuigen of het gebruiken van machines. 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, of met een voorgeschiedenis van, ernstige psychiatrische of psychotische stoornissen, mogen enkel worden behandeld met dopamine-agonisten als de verwachte voordelen groter zijn dan de mogelijke risico's.

Impulscontrolestoornissen
De patiënten moeten regelmatig worden gevolgd op het optreden van impulscontrolestoornissen. Patiënten en hulpverleners moeten weten dat er gedragssymptomen van impulscontrolestoornissen, zoals pathologisch gokken, een verhoogd libido, hyperseksualiteit, agressief gedrag, dwangmatig geld uitgeven of kopen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten waaronder REQUIP-MODUTAB. Als dergelijke symptomen optreden, moet worden overwogen om de dosering te verlagen/de medicatie geleidelijk stop te zetten.

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 REQUIP-MODUTAB. Als dergelijke symptomen optreden, moet worden overwogen om de dosering te verlagen/de medicatie geleidelijk stop te zetten.

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

Snelle gastro-intestinale transit
REQUIP-MODUTAB tabletten zijn ontworpen om het geneesmiddel gedurende een periode van 24 uur af te geven. Bij een snelle gastro-intestinale transit, bestaat het risico op onvolledige afgifte van het geneesmiddel en kunnen residu's van het geneesmiddel in de stoelgang voor- komen.

Hypotensie
Wegens het risico op hypotensie, wordt het meten van de bloeddruk aanbevolen, voornamelijk bij het begin van de behandeling, bij patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening (in het bijzonder coronaire insufficiëntie).

Dopamine-agonist onttrekkingssyndroom (DAWS)
Er is melding gemaakt van DAWS met dopamineagonisten, waaronder ook ropinirol (zie rubriek 4.8). Als de behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson wordt stopgezet, moet ropinirol geleidelijk afgebouwd worden (zie rubriek 4.2). Er zijn beperkte gegevens die erop wijzen dat patiënten met impulscontrolestoornissen en patiënten die een hoge dagelijkse dosis en/of hoge cumulatieve dosissen van dopamineagonisten krijgen, een hoger risico kunnen lopen om DAWS te ontwikkelen. Mogelijke ontwenningssymptomen zijn apathie, angst, depressie, vermoeidheid, zweten en pijn, en niet reageren op levodopa. Voordat ropinirol wordt afgebouwd en stopgezet, moeten patiënten worden ingelicht over mogelijke ontwenningssymptomen. De patiënten moeten strikt worden gecontroleerd tijdens het afbouwen en stopzetten. In geval van ernstige en/of aanhoudende ontwenningssymptomen, kan het worden overwogen om ropinirol tijdelijk opnieuw toe te dienen in de laagste werkzame 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 zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Zonnegeel kleurstof
Voor de 4 mg tabletten met verlengde afgifte geldt: REQUIP-MODUTAB 4 mg tabletten met verlengde afgifte bevatten de azokleurstof zonnegeel FCF (E110), die allergische reacties kan veroorzaken.

Natrium
Elke REQUIP-MODUTAB tablet met verlengde afgifte (2, 4 en 8 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

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

Neuroleptica en andere centraal werkende dopamine-antagonisten, zoals sulpiride of metoclopramide, kunnen de werkzaamheid van ropinirol verminderen. Daarom moet men gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen vermijden.

Er werd een verhoging van de plasmaconcentraties van ropinirol waargenomen bij patiënten die met hoge dosissen oestrogenen werden behandeld. Bij vrouwen die reeds hormonale substitutietherapie (HST) kregen, kon de behandeling met ropinirol op de gebruikelijke wijze worden ingesteld. 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 cytochroom P450 iso-enzym CYP1A2. In een farmacokinetische studie (met een dosering van ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) 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 (in een dosis van ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) van 2 mg, 3-maal per dag) en theofylline (een substraat van CYP1A2) bij Parkinson-patiënten bracht geen wijziging van de farmacokinetiek van ropinirol noch van theofylline aan het licht.

Roken induceert het metabolisme van CYP1A2, daarom kan het nodig zijn om de dosis aan te passen bij patiënten die stoppen of beginnen met roken gedurende de behandeling met ropinirol.

Bij patiënten die een combinatie van vitamine K-antagonisten en ropinirol hebben gekregen, zijn gevallen van ontregeling van de INR (International Normalized Ratio) gerapporteerd. Een verhoogde klinische en laboratoriummonitoring (INR) is nodig.

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).

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Daar het mogelijke risico voor mensen niet gekend is, wordt aanbevolen ropinirol niet te gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënte opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding
Het is aangetoond dat ropinirol-gerelateerde stoffen overgaan in de melk van zogende ratten. Het is niet gekend 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 tijdens de borstvoeding omdat het de lactatie 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 die met ropinirol worden behandeld en die hallucinaties, slaperigheid en/of een plots optredende slaapaanval vertonen, moeten worden ingelicht over het feit dat ze geen voertuig mogen besturen, noch een activiteit mogen beoefenen waarbij verminderde waakzaamheid hen of andere personen blootstelt aan een risico op een ernstig ongeluk of overlijden (bijvoorbeeld het gebruik van machines) en dit tot het verdwijnen van dergelijke periodische aanvallen en van de slaperigheid (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

De hieronder vermelde bijwerkingen zijn ingedeeld per orgaanstelsel en per frequentie. Er wordt vermeld of deze bijwerkingen gemeld werden in klinische studies als monotherapie of als aanvullende therapie bij levodopa.

De frequenties worden gedefinieerd als: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroepering worden de bijwerkingen volgens afnemende ernst voorgesteld.

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd met REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte of met Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte) in doseringen tot 24 mg/dag in klinische studies bij parkinsonpatiënten of post-marketing.

	In monotherapie	In aanvullende therapie
Immuunsysteemaandoeningen		
Niet bekend	Overgevoeligheidsreacties (waaronder urticaria, angio-oedeem, rash, pruritus).	
Psychiatrische stoornissen		
Vaak	Hallucinaties	
		Verwarring
Soms	Psychotische reacties (anders dan hallucinaties) waaronder delirium, wanen, paranoia.	
Niet bekend	Impulscontrolestoornissen: pathologisch gokken, verhoogde libido, hyperseksualiteit, agressie, dwangmatig uitgeven of kopen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten, waaronder REQUIP-MODUTAB (zie rubriek 4.4).	
	Manie (zie rubriek 4.4)	
	Agressiviteit*	
	Dopaminedysregulatiesyndroom	
Zenuwstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Slaperigheid	Slaperigheid**
	Syncope	Dyskinesie***
Vaak	Duizeligheid (inclusief vertigo), plots optredende slaapaanvallen.	
Soms	Overmatige slaperigheid overdag	
Bloedvataandoeningen		
Vaak		Posturale hypotensie, hypotensie
Soms	Posturale hypotensie, hypotensie	
Ademhalingsstelsel-, thorax- en mediastinumaandoeningen		
Soms	De hik	
Maagdarmstelselaandoeningen		
Zeer vaak	Misselijkheid	Misselijkheid****
Vaak	Constipatie, maagzuur	
	Braken, buikpijn	
Lever- en galaandoeningen		
Niet bekend	Leverreacties, voornamelijk verhoogde leverenzymen	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		
Niet bekend	Spontane peniserectie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Vaak	Perifeer oedeem	
	Oedeem in de benen	

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

** Agressiviteit is in verband gebracht met psychotische reacties en dwangsymptomen.*
*** Slaperigheid werd zeer vaak gerapporteerd in klinische studies bij combinatietherapie met de vorm met directe afgifte, en vaak gerapporteerd in klinische studies bij een combinatietherapie met de vorm met verlengde afgifte.*
****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).*
*****Misselijkheid werd zeer vaak gerapporteerd in klinische studies bij combinatietherapie met de vorm met directe afgifte, en vaak gerapporteerd in klinische studies bij een combinatietherapie met de vorm met verlengde afgifte.*
****** 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 nationale meldsysteem:

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 een overdosering met ropinirol houden verband met zijn dopaminerge activiteit. Deze symptomen kunnen worden verzacht door een passende behandeling met dopamine-antagonisten, zoals neuroleptica of metoclopramide.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Dopamine-agonist, ATC-code: N04BC04.

Werkingsmechanisme
Ropinirol is een D2/D3 dopamine-agonist van het niet-ergoline type die de striatale dopaminereceptoren stimuleert.

Ropinirol compenseert het dopaminetekort dat typisch is voor de ziekte van Parkinson door stimulering van de striatale dopaminereceptoren.

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

Klinische werkzaamheid
Een 36 weken durende, dubbelblinde, crossover-studie, als monotherapie, uitgevoerd bij 161 patiënten met een vroeg stadium van de ziekte van Parkinson toonde aan dat REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte niet inferieur zijn aan Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte) op het primaire eindpunt, het verschil in behandeling in de verandering ten opzichte van baseline in de zgn. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) motorscore (er werd een driepunts non-inferioriteitsmarge op de UPDRS motorscore gedefinieerd). Het gecorrigeerde gemiddelde verschil tussen REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte en Requip filmomhulde tabletten (met directe afgifte) bedroeg bij het eindpunt van de studie -0,7 punten (95% BI: [-1,51, 0,10], p=0,0842).

Na een overstap van de ene op de andere dag naar een vergelijkbare dosis van de alternatieve tabletformulering was er geen verschil in het bijwerkingenprofiel en minder dan 3% van de patiënten vereiste een dosisaanpassing (alle dosisaanpassingen betroffen toenames met één doseringsniveau. Bij geen van de patiënten was een dosisvermindering vereist).

In een 24 weken durende, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studie met een parallelgroep met REQUIP-MODUTAB tabletten met verlengde afgifte bij patiënten met de ziekte van Parkinson die niet optimaal onder controle waren met levodopa, bleek een klinisch relevante en statistisch significante superioriteit ten opzichte van placebo op het primaire eindpunt, verandering ten opzichte van baseline in 'off'-tijd in wakkere toestand (gecorrigeerde gemiddelde verschil met behandeling -1,7 uur (95% BI: [-2,34, -1,09]), $p < 0,0001$). Dit werd ondersteund door de secundaire werkzaamheidsparameters: de verandering ten opzichte van baseline in een totale 'on'-tijd in wakkere toestand (+ 1,7 uur (95% BI: [1,06, 2,33]), $p < 0,0001$) en totale 'on'-tijd in wakkere toestand zonder hinderlijke dyskinesie (+ 1,5 uur (95% BI: [0,85, 2,13]), $p < 0,0001$). Belangrijk is dat er geen indicatie was voor een toename ten opzichte van baseline in 'on'-tijd in wakkere toestand zonder hinderlijke dyskinesie, noch vanuit gegevens van de dagboekkaart, noch vanuit de UPDRS gegevens.

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) éénmaal 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.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
De biologische beschikbaarheid van ropinirol bedraagt ongeveer 50% (36-57%). Na orale toediening van ropinirol tabletten met verlengde afgifte nemen de plasmaconcentraties langzaam toe, waarbij de C_{max} na een mediane tijd van zes tot tien uur wordt bereikt.
In een steady-state studie bij 25 patiënten met de ziekte van Parkinson die 12 mg ropinirol tabletten met verlengde afgifte éénmaal daags kregen, verhoogde een maaltijd met een hoog vetgehalte de systemische blootstelling aan ropinirol, met een gemiddelde toename van 20% in AUC en een gemiddelde toename van 44% in C_{max}. T_{max} was vertraagd met 3,0 uur. Het is echter weinig waarschijnlijk dat deze veranderingen klinisch relevant zijn (vb. verhoogde incidentie van bijwerkingen).
De systemische blootstelling aan ropinirol is vergelijkbaar voor ropinirol tabletten met verlengde afgifte en ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte), gebaseerd op dezelfde dagelijkse dosering.

Distributie
De plasma-eiwitbinding van ropinirol is laag (10 - 40%).
In overeenstemming met zijn sterk lipofiele karakter vertoont ropinirol een groot distributievolume (ongeveer 7 l/kg).

Biotransformatie
Ropinirol wordt voornamelijk geklaard via CYP1A2 metabolisme 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 van systemische blootstelling (C_{max} en AUC) aan ropinirol is ongeveer proportioneel over het gehele therapeutische doseringsgebied. Er is geen verandering in orale klaring waargenomen na enkelvoudige of herhaalde toediening. Er zijn grote interindividuele verschillen waargenomen in de farmacokinetische parameters. Na het bereiken van steady-state met ropinirol tabletten met verlengde afgifte, was de interindividuele variabiliteit van C_{max} tussen 30% en 55% en voor AUC was dit tussen 40% en 70%.

Nierinsufficiëntie
Er werd geen wijziging in de farmacokinetiek van ropinirol waargenomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson met lichte tot matige nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die regelmatig gehemodialyseerd worden is de orale klaring van ropinirol met ongeveer 30% verminderd. Ook de orale klaring van de metabolieten SKF-104557 en SKF-89124 was verminderd met respectievelijk ongeveer 80% en 60%. Daarom is de aanbevolen maximumdosis beperkt tot 18 mg/dag bij deze patiënten met de ziekte van Parkinson (zie rubriek 4.2).

Zwangerschap
Verwacht wordt dat fysiologische veranderingen in de zwangerschap (inclusief verminderde CYP1A2-activiteit) geleidelijk 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
Het toxicologisch profiel wordt in hoofdzaak bepaald door de farmacologische werking van ropinirol: gedragswijzigingen, hypoprolactinemie, daling van de arteriële bloeddruk en van de hartfrequentie, ptosis en salivatie. Enkel bij albinoratten werd een retinadegeneratie vastgesteld in een langetermijnstudie met de hoogste dosis (50 mg/kg/dag), en stond vermoedelijk in verband met een langdurige blootstelling aan licht.

Genotoxiciteit
De gebruikelijke *in-vitro*- en *in-vivo*tests hebben geen enkele genotoxiciteit aan het licht gebracht.

Carcinogeniciteit
Tijdens twee jaar durende studies bij muizen en ratten, met dosissen tot 50 mg/kg/dag, werd bij muizen geen carcinogeen effect vastgesteld. Bij ratten bestonden de enige letsels gebonden aan ropinirol uit hyperplasie van de leydigcellen en testisadenomen, ten gevolge van de door ropinirol geïnduceerde hypoprolactinemie. Deze afwijkingen worden beschouwd als soortspecifieke fenomenen en vormen geen risico voor het 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

Kern van de tabletten met verlengde afgifte: hypromellose; gehydreerde ricinusolie; carmellosenatrium; povidon (K29-32); maltodextrine; magnesiumstearaat; lactosemonohydraat; watervrij colloïdaal silicium, mannitol (E421), geel ijzeroxide (E172), glycerol dibehenaat.

REQUIP-MODUTAB 2 mg tabletten met verlengde afgifte:
Filmomhulling: OPADRY roze OY-S-24900 (hypromellose, geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), Macrogol 400, rood ijzeroxide (E172)).

REQUIP-MODUTAB 4 mg tabletten met verlengde afgifte:
Filmomhulling: OPADRY lichtbruin OY-27207 (hypromellose, titaandioxide (E171), Macrogol 400, zonnegeel FCF aluminiumlak (E110), indigokarmijnaluminiumlak (E132)).

REQUIP-MODUTAB 8 mg tabletten met verlengde afgifte:
Filmomhulling: OPADRY rood 03B25227 (hypromellose, geel ijzeroxide (E172), titaandioxide (E171), zwart ijzeroxide (E172), Macrogol 400, rood ijzeroxide (E172)).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 mg tabletten: 2 jaar

4 mg en 8 mg tabletten: 3 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

REQUIP-MODUTAB 2 mg tabletten met verlengde afgifte:
verpakkingen van 28 of 84 tabletten met verlengde afgifte in kindveilige blisterverpakkingen (PVC/PE/PVdC-aluminium/papier).

REQUIP-MODUTAB 4 mg tabletten met verlengde afgifte:
verpakkingen van 28 of 84 tabletten met verlengde afgifte in kindveilige blisterverpakkingen (PVC/PE/PVdC-aluminium/papier).

REQUIP-MODUTAB 8 mg tabletten met verlengde afgifte:
verpakkingen van 28 of 84 tabletten met verlengde afgifte in kindveilige blisterverpakkingen (PVC/PE/PVdC-aluminium/papier).

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 Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

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

REQUIP-MODUTAB 2 mg tabletten met verlengde afgifte: BE316531
REQUIP-MODUTAB 4 mg tabletten met verlengde afgifte: BE316556
REQUIP-MODUTAB 8 mg tabletten met verlengde afgifte: BE316565

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/04/2008
Datum van laatste verlenging: 22/03/2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2026 (v41)