SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Requip 1 mg filmomhulde tabletten.
Requip 2 mg filmomhulde tabletten.
Requip 5 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Requip 1 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg ropinirol onder de vorm van ropinirolhydrochloride.
Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 44,9 mg lactose
Requip 2 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg ropinirol onder de vorm van ropinirolhydrochloride.
Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 44,6 mg lactose
Requip 5 mg filmomhulde tabletten:
Elke filmomhulde tablet bevat 5 mg ropinirol onder de vorm van ropinirolhydrochloride.
Hulpstof met bekend effect:
Elke tablet bevat 43,7 mg lactose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

Requip 1 mg filmomhulde tabletten:
Groene, vijfhoekige, afgekante tabletten met merkteken "SB" op één zijde en "4892" op de andere zijde.
Requip 2 mg filmomhulde tabletten:
Roze, vijfhoekige, afgekante tabletten met merkteken "SB" op één zijde en "4893" op de andere zijde.
Requip 5 mg filmomhulde tabletten:
Blauwe, vijfhoekige, afgekante tabletten met merkteken "SB" op één zijde en "4894" 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 moet driemaal per dag worden ingenomen, bij voorkeur tijdens de maaltijden, om de gastro-intestinale tolerantie te verbeteren.

Aanvang van de behandeling
De begindosis ropinirol bedraagt 0,25 mg 3-maal per dag gedurende 1 week. Vervolgens wordt de dosis ropinirol verhoogd met 0,25 mg per inname 3-maal per dag volgens onderstaand schema:

	Week			
	1	2	3	4
Dosis ropinirol per inname (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Totale dagdosis ropinirol (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

Therapeutische dosering
Na de aanvankelijke titratie kan de dosis ropinirol wekelijks worden verhoogd met 0,5 tot 1 mg per inname, driemaal per dag (dus met 1,5 tot 3 mg per dag).

Er kan een therapeutische respons worden verwacht bij een dosering ropinirol tussen 3 en 9 mg/dag. Indien onvoldoende controle van de symptomen wordt bereikt of behouden na de hoger beschreven dosistitratie, kan de dosis ropinirol geleidelijk worden verhoogd tot 24 mg per dag.

Doseringen ropinirol hoger dan 24 mg per dag werden niet bestudeerd.

Indien de behandeling voor één of meerdere dagen onderbroken wordt, dient dosistitratie overwogen te worden bij het herstarten van de behandeling (zie hierboven).

Als Requip in combinatie met levodopa wordt toegediend, kan de dosis levodopa geleidelijk worden verminderd in overeenstemming met de symptomatische respons. In klinische studies werd de dosis levodopa geleidelijk verminderd met ongeveer 20% bij patiënten die behandeld werden met Requip als aanvullende therapie. Bij patiënten in een gevorderd stadium van de ziekte van Parkinson die ropinirol nemen in combinatie met levodopa, 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 4.8).

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 het aantal innamen per dag over een periode van één week te verminderen (zie rubriek 4.4).

Kinderen en adolescenten
Requip is niet aanbevolen voor gebruik 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.

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 er op 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 aanvangsdosis van Requip moet 0,25 mg driemaal daags zijn. Verdere dosisverhogingen moeten gebaseerd zijn op tolerantie en werkzaamheid. De aanbevolen maximumdosis Requip 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 rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) zonder regelmatige hemodialyse.
Leverinsufficiëntie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Slaperigheid en 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 zijn soms gemeld, in sommige gevallen zonder bewustwording of waarschuwingssignalen. 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, dwangmatig geld uitgeven of kopen, eetbuien en dwangmatig eten kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met dopamine-agonisten waaronder Requip. 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. Als dergelijke symptomen optreden, moet worden overwogen om de dosering te verlagen/de medicatie geleidelijk stop te zetten.

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

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.

Natrium
Elke Requip filmomhulde tablet (1, 2 en 5 mg) bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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 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 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 bekend 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 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 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 van 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 (≥1/1000 tot <1/100), zelden (≥1/10000 tot <1/1000), zeer zelden (<1/10000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroepering worden de bijwerkingen volgens afnemende ernst voorgesteld.

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

Psychiatrische 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 combinatiestudies:
Vaak: verwardheid.

Zenuwstelselaandoeningen
Zeer vaak: slaperigheid.
Vaak: draaierigheid (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.

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
Postbus 97
1000 Brussel
Madou
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg.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: dopaminerge stoffen, dopamine-agonisten

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.

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%). 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 maaltijd met een hoog vetgehalte verlaagt de absorptie van ropinirol, wat blijkt uit een vertraging van de mediane T_{max} met 2,6 uur en een afname van C_{max} met gemiddeld 25%.

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

Eliminatie
Ropinirol wordt geklaard uit de systemische circulatie met een gemiddelde halfwaardetijd van 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.

Nierinsufficiëntie
Er werd geen wijziging in de farmacokinetiek van ropinirol waargenomen bij patiënten met 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 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

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Magnesiumstearaat.

Filmomhulling:

Requip 1 mg filmomhulde tabletten:
Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
Indigokarmijnaluminium (E132).

Requip 2 mg filmomhulde tabletten:
Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E171)
IJzeroxide geel (E172)
IJzeroxide rood (E172).

Requip 5 mg filmomhulde tabletten:
Hypromellose
Macrogol 400
Titaniumdioxide (E171)
Indigokarmijnaluminium (E132)
Polysorbaat 80 (E433).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kindveilige blisterverpakking in PVC/PE/PVdC-Aluminium/Papier of kindveilige blisterverpakking in Aluminium (Alu)-Alu/Papier
Requip 1 mg filmomhulde tabletten:
Verpakkingen van 21, 84 filmomhulde tabletten
Requip 2 mg filmomhulde tabletten:
Verpakkingen van 21, 84 filmomhulde tabletten
Requip 5 mg filmomhulde tabletten:
Verpakkingen van 21, 84 filmomhulde tabletten

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 1 mg BE182314

Requip 2 mg BE182305

Requip 5 mg BE184502

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14/04/1997
Datum van laatste verlenging: 06/08/2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2023 (v54)