

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ropinirol Krka 2 mg Retardtabletten

Ropinirol Krka 4 mg Retardtabletten

Ropinirol Krka 8 mg Retardtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Ropinirol Krka 2 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 2 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

*Ropinirol Krka 4 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 4 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

*Ropinirol Krka 8 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 8 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

*Ropinirol Krka 2 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 156,48 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

*Ropinirol Krka 4 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 154,32 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

*Ropinirol Krka 8 mg Retardtabletten:*

Jede Retardtablette enthält 149,99 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

*2 mg Retardtabletten:* Rosafarbene, bikonvexe, ovale Tabletten (Länge: ca. 15,1 mm, Breite: ca. 8,1 mm, Höhe: ca. 6,0 mm).

*4 mg Retardtabletten:* Hellbraune, bikonvexe, ovale Tabletten (Länge: ca. 15,1 mm, Breite: ca. 8,1 mm, Höhe: ca. 6,0 mm).

*8 mg Retardtabletten:* Braunrote, bikonvexe, ovale Tabletten (Länge: ca. 15,1 mm, Breite: ca. 8,1 mm, Höhe: ca. 6,0 mm).

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des Morbus Parkinson unter folgenden Gegebenheiten:

- Initialbehandlung als Monotherapie, um den Einsatz von Levodopa hinauszuzögern
- In Kombination mit Levodopa während des Verlaufs der Erkrankung, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen in der therapeutischen Wirkung auftreten („end of dose“- oder „on/off“-Fluktuationen).

## **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

### Dosierung

#### Erwachsene

Eine individuelle Einstellung der Dosis unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit wird empfohlen.

#### *Therapiebeginn*

Die Initialdosis von Ropinirol Retardtabletten ist in der ersten Woche 2 mg einmal täglich; diese sollte ab der zweiten Behandlungswoche auf 4 mg einmal täglich erhöht werden. Ein Ansprechen auf die Behandlung kann möglicherweise bei einer Dosierung von 4 mg Ropinirol Retardtabletten einmal täglich gesehen werden.

Patienten, die die Behandlung mit Ropinirol Retardtabletten 2 mg täglich beginnen und die darunter Nebenwirkungen zeigen, die nicht zumutbar sind, können möglicherweise von einer Umstellung auf eine niedrigere, auf drei gleiche Dosen verteilte Tagesdosis von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung profitieren.

#### *Therapieschema*

Die Patienten sollten auf der niedrigsten Erhaltung-Dosis von Ropinirol Retardtabletten, bei der eine ausreichende Kontrolle der Symptome erzielt wird, eingestellt werden.

Wenn keine ausreichende Kontrolle der Symptome bei einer Dosis von 4 mg Ropinirol Retardtabletten einmal täglich erzielt oder aufrechterhalten werden kann, so kann in wöchentlichen oder längeren Zeitintervallen die Tagesdosis um 2 mg bis zu einer Dosis von 8 mg Ropinirol Retardtabletten einmal täglich erhöht werden.

Wenn bei einer Dosis von 8 mg Ropinirol Retardtabletten einmal täglich immer noch keine ausreichende Kontrolle der Symptome erzielt oder aufrechterhalten werden kann, so kann in zweiwöchentlichen oder längeren Zeitintervallen die Tagesdosis um 2 mg bis 4 mg erhöht werden. Die maximale Tagesdosis von Ropinirol Retardtabletten ist 24 mg.

Es wird empfohlen, den Patienten die niedrigstmögliche Anzahl von Ropinirol Retardtabletten, die notwendig ist, um die erforderte Dosis zu erzielen, zu verschreiben, indem die jeweils höchste verfügbare Stärke von Ropinirol Retardtabletten genutzt wird.

Wenn die Behandlung für einen Tag oder länger unterbrochen wird, sollte die Wiederaufnahme der Behandlung durch eine schrittweise Aufdosierung (siehe oben) in Betracht gezogen werden.

Wenn Ropinirol Krka Retardtabletten als Zusatz zur L-Dopa-Therapie verabreicht werden, kann die gleichzeitig verabreichte L-Dopa-Dosis schrittweise, entsprechend dem klinischen Ansprechen, reduziert werden. In klinischen Studien wurde die L-Dopa-Dosis bei Patienten mit Ropinirol Krka als Begleittherapie schrittweise um ca. 30 % reduziert. Wird bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonscher Erkrankung, zur bestehenden L-Dopa Therapie zusätzlich Ropinirol Retardtabletten gegeben, kann bei Behandlungsbeginn mit Ropinirol Krka eine Dyskinesie auftreten. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass eine Verminderung der L-Dopa Dosis die Dyskinesie bessern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Umstellung von einem anderen Dopaminagonisten auf Ropinirol sind die Absetzrichtlinien des Zulassungsinhabers zu beachten, bevor die Ropinirol-Therapie begonnen wird.

Ebenso wie andere Dopaminagonisten sollte auch Ropinirol schrittweise abgesetzt werden, indem die Tagesdosis über einen Zeitraum von einer Woche verringert wird (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Umstellung von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Ropinirol Krka Retardtabletten*

Patienten können über Nacht von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Ropinirol Krka Retardtabletten umgestellt werden. Die Dosis von Ropinirol Krka Retardtabletten sollte auf der Gesamt-Tagesdosis von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung beruhen, die der Patient eingenommen hat. Die unten stehende Tabelle zeigt die empfohlene Dosis von Ropinirol Krka Retardtabletten für Patienten, die von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung umgestellt werden:

#### *Umstellung von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Ropinirol Krka Retardtabletten*

Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung Gesamt-Tagesdosis (mg)	Ropinirol Krka Retardtabletten Gesamt-Tagesdosis (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

Nach Umstellung auf Ropinirol Krka Retardtabletten kann die Dosis abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden (siehe oben unter „*Therapiebeginn*“ und „*Therapieschema*“).

#### Ältere Patienten

Die Ropinirol-Clearance ist bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter um circa 15 % vermindert. Obwohl keine Dosisanpassung notwendig ist, sollte die Ropinirol-Dosis individuell, mit sorgfältiger Überwachung der Verträglichkeit bis zum optimalen klinischen Ansprechen, gesteigert werden. Bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sollte zu Behandlungsbeginn eine langsame Titration der Dosis in Betracht gezogen werden.

#### Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min) wurde keine Veränderung der Ropinirol-Clearance beobachtet, so dass eine Dosisanpassung in dieser Patientengruppe nicht erforderlich erscheint.

Eine Studie über die Anwendung von Ropinirol bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung (Haemodialyse Patienten) zeigte, dass folgende Dosisanpassung bei diesen Patienten notwendig ist. Beginnen soll man die Therapie mit Ropinirol Retardtabletten 2 mg einmal täglich. Die weitere Dosissteigerung hängt von der Verträglichkeit und Wirksamkeit ab. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 18 mg/Tag bei Patienten die sich regelmäßig einer Dialyse unterziehen. Zusatzdosen nach der Haemodialyse sind nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von Ropinirol bei Patienten mit schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) ohne regelmäßige Haemodialyse wurde nicht untersucht.

### Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Ropinirol Krka Retardtabletten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird wegen fehlender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ropinirol Krka Retardtabletten sollten einmal täglich, jeweils zum ungefähr selben Zeitpunkt eingenommen werden. Die Retardtabletten können entweder mit einer Mahlzeit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ropinirol Krka Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen werden und dürfen nicht zerkaut, zerkleinert oder zerteilt werden, da der Überzug die verzögerte Freisetzung bewirkt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ohne regelmäßige Haemodialyse
- Leberinsuffizienz

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Somnolenz und Episoden plötzlichen Einschlafens*

Ropinirol wurde mit übermäßiger Schläfrigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, vor allem bei Patienten mit Morbus Parkinson. Es wurde über plötzliches Einschlafen bei Alltagsaktivitäten berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen traten solche Episoden ohne vorherige Warnzeichen oder unbewusst auf. Die Patienten müssen hierüber informiert und darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie während der Behandlung mit Ropinirol ein Kraftfahrzeug führen oder eine Maschine bedienen. Patienten, bei denen übermäßige Schläfrigkeit und/oder plötzliches Einschlafen aufgetreten ist, dürfen kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Arzneimittels sollte erwogen werden.

#### *Psychiatrische oder psychotische Störungen*

Patienten mit schweren psychiatrischen oder psychotischen Störungen oder mit einer Vorgeschichte solcher Störungen sollten nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Dopamin-Agonisten behandelt werden.

### *Impulskontrollstörungen*

Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuern sollte bewusstgemacht werden, dass Verhaltenssymptome von Impulskontrollstörungen wie u.a. krankhafte Spielsucht, gesteigerte Libido, gesteigerter Sexualtrieb, zwanghaftes Ausgeben oder Kaufen, Heißhungeressen und zwanghaftes Essen bei Patienten, die mit Dopaminagonisten inklusive Ropinirol Krka behandelt werden, auftreten können. Dosisreduzierung / langsames Absetzen sollte überlegt werden, wenn solche Symptome sich entwickeln.

### *Manie*

Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Manie überwacht werden. Patienten und Betreuern sollte bewusstgemacht werden, dass bei Patienten, die mit Ropinirol behandelt werden, Symptome von Manie mit oder ohne Symptome von Impulskontrollstörungen auftreten können. Dosisreduzierung/langsames Absetzen sollte überlegt werden, wenn solche Symptome sich entwickeln.

### *Malignes neuroleptisches Syndrom*

Symptome, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hinweisen, wurden bei abruptem Absetzen einer dopaminergen Therapie beobachtet. Daher wird empfohlen, die Behandlung ausschleichend zu beenden (siehe Abschnitt 4.2).

### *Dopaminagonisten-Absetzsyndrom (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)*

DAWS wurde in Verbindung mit Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Absetzen der Behandlung bei Patienten mit Morbus Parkinson sollte Ropinirol schrittweise reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für ein DAWS bei Patienten mit Impulskontrollstörungen sowie bei Patienten unter hohen Tagesdosen und/oder mit hohen kumulativen Dosen von Dopaminagonisten erhöht sein kann. Die Entzugssymptome können Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen umfassen und sprechen nicht auf Levodopa an. Vor der schrittweisen Reduktion und dem Absetzen von Ropinirol sollten die Patienten über mögliche Entzugssymptome aufgeklärt werden. Die Patienten sind während der schrittweisen Reduktion und des Absetzens engmaschig zu überwachen. Bei schweren und/oder anhaltenden Entzugssymptomen kann eine vorübergehende erneute Gabe von Ropinirol in der niedrigsten wirksamen Dosis in Betracht gezogen werden.

### *Halluzinationen*

Halluzinationen sind bekannte Nebenwirkungen bei einer Behandlung mit Dopaminagonisten und Levodopa. Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass (meist visuelle) Halluzinationen auftreten können.

### *Beschleunigter gastrointestinaler Durchgang*

Ropinirol Retardtabletten sind so aufgebaut, dass die Medikation über die Dauer von 24h freigesetzt wird. Bei beschleunigtem gastrointestinalen Durchgang besteht das Risiko einer unvollständigen Freisetzung der Medikation und es können Medikationsrückstände in den Stuhl gelangen.

### *Hypotonie*

Bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (insbesondere Koronarinsuffizienz) wird vor allem bei Beginn der Behandlung aufgrund der Gefahr einer Hypotonie eine Überwachung des Blutdrucks empfohlen.

Ropinirol Krka Retardtabletten enthalten Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es gibt keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ropinirol und Levodopa oder Domperidon, die eine Dosisanpassung bei einem dieser Arzneimittel erfordern würde.

Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten wie Sulpirid oder Metoclopramid können die Wirksamkeit von Ropinirol herabsetzen; daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel vermieden werden.

Erhöhte Ropinirol-Spiegel im Plasma wurden bei Patienten unter Behandlung mit hochdosierten Östrogenen beobachtet. Bei Patienten, die bereits unter Hormonsubstitutionstherapie stehen, kann mit der Ropinirol-Behandlung in der üblichen Weise begonnen werden. Wenn jedoch eine Hormonsubstitutionstherapie während der Behandlung mit Ropinirol abgesetzt oder begonnen wird, kann, abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung, eine Dosisanpassung von Ropinirol erforderlich sein.

Ropinirol wird in erster Linie durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert. Eine Pharmakokinetik-Studie (mit einer Dosierung von dreimal täglich 2 mg Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) bei Patienten mit Morbus Parkinson zeigte, dass Ciprofloxacin die  $C_{max}$ - und AUC-Werte von Ropinirol um 60 % bzw. 84 % erhöhte. Daraus ergibt sich ein potenzielles Risiko für Nebenwirkungen. Daher muss gegebenenfalls bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, deren Ropinirol-Dosis angepasst werden, wenn sie zusätzlich Arzneimittel erhalten, die CYP1A2 hemmen, z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin. Dies gilt auch, wenn diese Arzneimittel wieder abgesetzt werden.

Eine Pharmakokinetik-Studie bei Patienten mit Morbus Parkinson zu Interaktionen zwischen Ropinirol (in einer Dosierung von dreimal täglich 2 mg Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) und Theophyllin, einem Substrat von CYP1A2, zeigte weder eine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol noch der von Theophyllin.

Es ist bekannt, dass Rauchen den CYP1A2-Metabolismus induziert, daher kann, im Fall dass Patienten während der Ropinirol-Behandlung mit dem Rauchen aufhören oder beginnen, eine Dosisanpassung notwendig sein.

Bei Patienten, die eine Kombination von Vitamin K-Antagonisten und Ropinirol erhalten, wurden Fälle von unausgeglichener INR berichtet. Vermehrte klinische und biologische Überwachung (INR) ist berechtigt.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Ropinirol bei Schwangeren vor. Während der Schwangerschaft können die Konzentrationen von Ropinirol allmählich ansteigen (siehe Abschnitt 5.2).

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da das mögliche Risiko für den Menschen nicht bekannt ist, wird empfohlen, Ropinirol während der Schwangerschaft nicht anzuwenden, es sei denn, der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

##### Stillzeit

Bei laktierenden Ratten zeigte sich, dass Ropinirol-ähnliche Substanzen in die Milch abgegeben werden. Es ist unbekannt, ob Ropinirol und seine Metaboliten in humaner Milch ausgeschieden werden. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Ropinirol sollte nicht bei stillenden Müttern angewendet werden, da es die Milchbildung hemmen kann.

#### Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Ropinirol auf die menschliche Fortpflanzungsfähigkeit vor. In Fertilitätsstudien mit weiblichen Ratten wurde ein Effekt auf die Nidation beobachtet, es zeigte sich jedoch kein Effekt auf die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Ropinirol Krka hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten, bei denen unter Behandlung mit Ropinirol Halluzinationen, übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz) und/oder plötzliches Einschlafen auftreten bzw. aufgetreten sind, müssen darauf hingewiesen werden, kein Kraftfahrzeug zu führen oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko einer Verletzung aussetzen oder in Lebensgefahr bringen kann (z. B. eine Maschine bedienen). Dies gilt so lange, bis solche wiederkehrenden Episoden und Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Es ist vermerkt, ob diese Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen mit Ropinirol als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Levodopa berichtet wurden.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden entweder bei klinischen Studien bei der Behandlung von Parkinson mit Ropinirol Retardtabletten oder Filmtabletten (sofortige Freisetzung) bei Dosierungen von bis zu 24 mg/Tag, oder aus Post-marketing Studien berichtet.

	<b>Bei Monotherapie</b>	<b>Bei Kombinationstherapie</b>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Pruritus)	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		
Häufig	Halluzinationen	
		Verwirrtheit
Gelegentlich	Psychotische Reaktionen (außer Halluzinationen) einschließlich Delirium, Wahnvorstellung, Paranoia	
Nicht bekannt	krankhafte Spielsucht, gesteigerte Libido, gesteigerter Sexualtrieb, zwanghaftes Ausgeben oder Kaufen, Heißhungeressen und zwanghaftes Essen kann bei Patienten, die mit Dopaminagonisten	

	inklusive Ropinirol Krka behandelt werden, vorkommen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).	
Nicht bekannt	Manie (siehe Abschnitt 4.4), Aggression*, Dopamin Dysregulationssyndrom	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
Sehr häufig	Somnolenz	Somnolenz**
	Synkope	Dyskinesie***
Häufig	Schwindelanfall (inklusive Vertigo), plötzliches Einschlafen,	
Gelegentlich	starke Tagesschläfrigkeit	
<i>Gefäßerkrankungen</i>		
Häufig		Orthostatische Hypotonie, Hypotonie
Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie, Hypotonie	
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>		
Gelegentlich	Schluckauf	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Sehr häufig	Übelkeit	Übelkeit***
Häufig	Obstipation, Sodbrennen	
	Erbrechen, Magenschmerzen	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		
Nicht bekannt	Reaktionen der Leber, hauptsächlich Anstieg der Leberenzyme	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>		
Nicht bekannt	Spontane Peniserektion	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Häufig	Peripheres Ödem	Peripheres Ödem
	Beinödem	
Nicht bekannt	Dopaminagonistenentzugssyndrom (einschließlich Apathie, Angst, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen)*****	

\* Aggression wurde assoziiert mit psychiatrischen Reaktionen als auch mit Zwangssymptomen.

\*\* Somnolenz wurde in den klinischen Studien mit Ropinirol als Begleittherapie bei Verwendung von Ropinirol mit sofortiger Wirkstofffreisetzung sehr häufig beobachtet, bei Verwendung von Ropinirol mit verzögerter Wirkstofffreisetzung häufig.

\*\*\* Bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonscher Erkrankung können bei Behandlungsbeginn mit Ropinirol Dyskinesien auftreten. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass eine Verminderung der L-Dopa Dosis die Dyskinesie bessern kann (siehe Abschnitt 4.2).

\*\*\*\* Übelkeit wurde in den klinischen Studien mit Ropinirol als Begleittherapie bei Verwendung von Ropinirol mit sofortiger Wirkstofffreisetzung sehr häufig beobachtet, bei Verwendung von Ropinirol mit verzögerter Wirkstofffreisetzung häufig.

\*\*\*\*\* Nicht-motorische Nebenwirkungen können beim Ausschleichen oder Absetzen von Dopaminagonisten einschließlich Ropinirol auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Die Symptome einer Ropinirol-Überdosierung hängen mit der dopaminergen Wirkung des Arzneistoffes zusammen. Diese Symptome können durch entsprechende Behandlung mit Dopaminantagonisten, wie zum Beispiel Neuroleptika oder Metoclopramid, gemildert werden.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel, Dopaminerge Mittel, Dopamin-Agonist  
ATC-Code: N04BC04

##### Wirkmechanismus

Ropinirol ist ein nicht ergoliner D2/D3-Dopamin-Agonist, der die Dopaminrezeptoren im Striatum stimuliert.

Ropinirol mildert die Symptome eines Dopamin-Mangels, der den Morbus Parkinson charakterisiert, durch Stimulierung der Dopamin-Rezeptoren im Striatum.

Ropinirol bewirkt im Hypothalamus und in der Hypophyse eine Hemmung der Prolaktin-Sekretion.

##### Klinische Wirksamkeit

Eine 36-wöchige, doppelblinde, drei-phasige Crossover-Studie in Monotherapie, die mit 161 Patienten im frühen Stadium des Morbus Parkinson durchgeführt wurde, zeigte, dass Ropinirol Retardtabletten Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung im primären Endpunkt, dem Behandlungsunterschied gegenüber dem Ausgangswert im Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Motor-Score, nicht unterlegen waren (bei Definition einer Non-Inferioritätsgrenze von maximal 3 Punkten). Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen Ropinirol Retardtabletten und Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung betrug zum Studienendpunkt -0,7 Punkte (95 % CI: [-1,51; 0,10], p=0,0842).

Nach Umstellung über Nacht auf eine ähnliche Dosis der alternativen Tablettenformulierung zeigte sich kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil und weniger als 3 % der Patienten benötigten eine Dosisanpassung (alle Dosisanpassungen waren Erhöhungen um eine Dosisstufe; kein Patient benötigte eine Dosis-Senkung).

Eine 24-wöchige, doppelblinde, placebo-kontrollierte Parallel-Gruppen Studie mit Ropinirol Retardtabletten bei Patienten mit Morbus Parkinson, deren Symptome nicht optimal mit Levodopa eingestellt waren, zeigte gegenüber Placebo eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit im primären Endpunkt, der Änderung zum Ausgangswert der „Off“-Zeit im Wachzustand (adjustierter mittlerer Behandlungsunterschied -1,7 Stunden (95 % CI: [-2,34; -1,09], p < 0,0001). Dies wurde durch sekundäre Wirksamkeitsparameter, der Änderung zum Ausgangswert der Gesamt-„On“-Zeit im Wachzustand (+1,7 Stunden (95 % CI: [1,06; 2,33], p < 0,0001) und der Gesamt-„On“-Zeit im Wachzustand ohne behindernde Dyskinesien (+1,5 Stunden (95 % CI: [0,85; 2,13], p < 0,0001), unterstützt. Wichtig ist, dass weder aus den Daten der Tagebucheintragen noch

aus der UPDRS ein Hinweis auf eine Erhöhung der „On“-Zeit im Wachzustand mit behindernden Dyskinesien zum Ausgangswert vorlag.

### Studie zur Wirkung von Ropinirol auf die Repolarisation am Herzen

Eine sorgfältige Studie zur QT-Zeit-Verlängerung, durchgeführt an männlichen und weiblichen gesunden Freiwilligen, die eine Dosis von 0,5, 1, 2 und 4 mg Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung einmal täglich erhielten, zeigte eine maximale Verlängerung des QT-Intervalls bei der 1 mg Dosis um 3,46 Millisekunden (Punktschätzer), verglichen mit Placebo. Die obere Grenze des einseitigen 95 %-Konfidenzintervalls für den größten durchschnittlichen Wert der QT-Zeit-Verlängerung lag bei weniger als 7,5 Millisekunden. Der Effekt von Ropinirol bei höheren Dosen ist nicht systematisch untersucht worden.

Die verfügbaren klinischen Daten aus einer Studie zur QT-Zeit-Verlängerung weisen bei der Einnahme von Ropinirol-Dosierungen bis zu 4 mg täglich nicht auf ein Risiko zur QT-Zeit-Verlängerung hin. Ein diesbezügliches Risiko kann nicht ausgeschlossen werden, da eine entsprechende Studie zur QT-Zeit-Verlängerung mit Dosierungen bis zu 24 mg täglich nicht durchgeführt wurde.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Ropinirol beträgt etwa 50 % (36 % bis 57 %). Nach oraler Verabreichung von Ropinirol Retardtabletten steigen die Plasmakonzentrationen langsam an, wobei  $C_{\max}$  im Median nach 6 bis 10 Stunden erreicht wird.

In einer Steady-State-Studie an 25 Parkinson Patienten, die Ropinirol Retardtabletten in einer Dosierung von 12 mg einmal täglich eingenommen haben, erhöhte sich durch eine fettreiche Mahlzeit die systematische Bioverfügbarkeit von Ropinirol, und zwar zeigte sich ein durchschnittlicher Anstieg der AUC um 20 % und ein durchschnittlicher Anstieg der  $C_{\max}$  um 44 %. Die  $T_{\max}$  war um 3 Stunden verzögert. Diese Unterschiede scheinen jedoch nicht klinisch relevant zu sein (z. B. erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen).

Die systemische Bioverfügbarkeit von Ropinirol ist bei gleicher Tagesdosis für Ropinirol Retardtabletten und Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung vergleichbar.

### *Distribution*

Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist gering (10 % bis 40 %). Wie aufgrund seiner hohen Lipophilie zu erwarten, zeigt Ropinirol ein großes Verteilungsvolumen (etwa 7 l/kg).

*Biotransformation* Ropinirol wird hauptsächlich über den CYP1A2-Metabolismus abgebaut und seine Metaboliten werden in erster Linie im Urin ausgeschieden. Tiermodelle zum Nachweis der dopaminergen Funktion haben ergeben, dass der Hauptmetabolit über höchstens ein Hundertstel der Wirksamkeit von Ropinirol verfügt.

### Elimination

Ropinirol wird aus dem systemischen Kreislauf mit einer durchschnittlichen Eliminationshalbwertszeit von etwa 6 Stunden ausgeschieden.

Die Zunahme der systemischen Bioverfügbarkeit ( $C_{\max}$  und AUC) von Ropinirol ist über den gesamten therapeutischen Dosisbereich etwa proportional. Nach einmaliger oder wiederholter oraler Verabreichung wurde keine Änderung in der renalen Clearance gesehen. Es wurde eine große interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter beobachtet. Nach Verabreichung von

Ropinirol Retardtabletten im Steady-State betrug die interindividuelle Variabilität für  $C_{\max}$  zwischen 30 % und 55 % und für die AUC lag sie zwischen 40 % und 70 %.

#### *Niereninsuffizienz*

Bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung mit milder bis moderater Niereninsuffizienz wurde keine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol beobachtet.

Bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung mit regelmäßiger Hämodialyse ist die orale Clearance von Ropinirol um ungefähr 30 % reduziert. Die orale Clearance der Metaboliten SKF-104557 und SKF-89124 ist um ungefähr 80 % beziehungsweise 60 % vermindert. Daher ist die empfohlene Maximaldosis bei diesen Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung auf 18 mg/Tag reduziert (siehe Abschnitt 4.2.)

#### *Schwangerschaft:*

Es ist zu erwarten, dass die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft (einschließlich einer verminderten CYP1A2 Aktivität) allmählich zu einer erhöhten systemischen Exposition der Mutter gegenüber Ropinirol führen (siehe auch Abschnitt 4.6).

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### *Reproduktionstoxikologie*

In Fertilitätsstudien mit weiblichen Ratten wurde durch den Prolaktin-senkenden Effekt von Ropinirol eine Auswirkung auf die Nidation beobachtet. Es sollte beachtet werden, dass Prolaktin für die menschliche Nidation nicht nötig ist.

In Tierversuchen führte die Verabreichung von Ropinirol an trächtige Ratten in für das Muttertier toxischen Dosen bei 60 mg/kg/Tag (durchschnittliche AUC in Ratten entspricht ungefähr der zweifachen höchsten AUC der maximal empfohlenen Dosis im Menschen (MRHD)) zu einem verminderten Körpergewicht des Fetus, bei 90 mg/kg/Tag (entspricht ungefähr der dreifachen höchsten AUC der MRHD) zu vermehrtem Fruchttod und bei 150 mg/kg/Tag (entspricht ungefähr der fünffachen höchsten AUC der MRHD) zu Finger- und Zehenmissbildungen. Bei mit 120 mg/kg/Tag (entspricht ungefähr der vierfachen höchsten AUC der MRHD) behandelten Ratten wurde keine teratogene Wirkung festgestellt. Auch bei Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine die Organentwicklung beeinträchtigende Wirkung bei alleiniger Verabreichung von 20 mg/kg (neuneinhalbfache durchschnittliche  $C_{\max}$  der MRHD des Menschen). Die gleichzeitige Verabreichung von Ropinirol von 10 mg/kg (4,8-fache durchschnittliche  $C_{\max}$  der MRHD des Menschen) in Kombination mit oral verabreichtem L-Dopa führte bei Kaninchen jedoch zu höherem Auftreten und Schweregrad von Finger- und Zehenmissbildungen im Vergleich zu alleiniger L-Dopa Verabreichung.

#### *Toxikologie*

Das toxikologische Profil wird hauptsächlich durch die pharmakologische Wirkung von Ropinirol bestimmt: Verhaltensänderungen, Hypoprolaktinämie, Blutdruckabfall und Abnahme der Herzfrequenz, Ptose und erhöhter Speichelfluss. Nur bei der Albinoratte wurde in einer Langzeitstudie mit einer Höchstdosis (50 mg/kg/Tag) eine Degeneration der Retina beobachtet, wahrscheinlich in Verbindung mit einer erhöhten Lichtexposition.

#### *Genotoxizität*

In der üblichen Untersuchungsreihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests wurde keine Genotoxizität beobachtet.

#### *Karzinogenität*

An Mäusen und Ratten wurden Zweijahresstudien mit Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag durchgeführt. In der Mäusestudie zeigte sich kein Hinweis auf eine karzinogene Wirkung. In der Rattenstudie waren eine Hyperplasie der Leydig-Zellen und Testisadenome als Folge der hypoprolaktinämischen Wirkung von Ropinirol die einzigen substanzbezogenen Läsionen. Diese Läsionen sind als artspezifisches Phänomen anzusehen und stellen kein Risiko für die klinische Anwendung von Ropinirol dar.

#### *Sicherheitspharmakologie*

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Ropinirol den Ionenstrom durch hERG-Kanäle inhibiert. Die IC<sub>50</sub> ist 5-mal höher als die erwartete maximale Plasmakonzentration bei Patienten, die mit der höchsten empfohlenen Dosis (24 mg/Tag) behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Hypromellose Typ 2208  
Lactose-Monohydrat  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Carbomer 4000-11000 mPa.s  
Hydriertes Rizinusöl  
Magnesiumstearat

#### *Ropinirol Krka 2 mg Retardtabletten:*

#### Filmüberzug:

Hypromellose Typ 2910  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 400  
Eisenoxid, rot (E 172)  
Eisenoxid, gelb (E 172)

#### *Ropinirol Krka 4 mg und 8 mg Retardtabletten:*

#### Filmüberzug:

Hypromellose Typ 2910  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 400  
Eisenoxid, rot (E 172)  
Eisenoxid, gelb (E 172)  
Eisenoxid, schwarz (E 172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Packungsgrößen:

Die Retardtabletten sind in Faltschachteln mit 10, 21, 28, 30, 42, 60, 84 und 90 Retardtabletten in OPA/Alu/PVC//Alu –Blistern erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

KRKA, d.d.  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slowenien

### **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

2 mg: 1-29951

4 mg: 1-29952

8 mg: 1-29953

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.01.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.05.2017

### **10. STAND DER INFORMATION**

07/2023

### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (<https://www.basg.gv.at/>) verfügbar.