

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ropinirol Sandoz 2 mg – Retardtabletten
Ropinirol Sandoz 4 mg – Retardtabletten
Ropinirol Sandoz 8 mg – Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ropinirol Sandoz 2 mg – Retardtabletten:

Jede Retardtablette enthält 2 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Ropinirol Sandoz 4 mg – Retardtabletten:

Jede Retardtablette enthält 4 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Ropinirol Sandoz 8 mg – Retardtabletten:

Jede Retardtablette enthält 8 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ropinirol Sandoz 2 mg – Retardtabletten:

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

Ropinirol Sandoz 4 mg – Retardtabletten:

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

Ropinirol Sandoz 8 mg – Retardtabletten:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

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

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

8 mg Retardtabletten: Braunrote, biconvexe, 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

Ropinirol Retardtabletten sind einmal täglich, jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit einzunehmen. Die Einnahme kann mit oder ohne einer Mahlzeit erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Ropinirol Retardtabletten müssen als Ganzes geschluckt werden und dürfen nicht gekaut, zerkleinert oder geteilt werden, da der Filmüberzug dazu gedacht ist, eine verzögerte Freisetzung zu gewährleisten.

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 Erhaltungs-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 erforderliche 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 Sandoz Retardtabletten zusätzlich zur Levodopa-Therapie verabreicht werden, kann es möglich sein, die gleichzeitig verabreichte Levodopa-Dosis entsprechend des symptomatischen Ansprechens schrittweise zu reduzieren. In klinischen Studien wurde die Levodopa-Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Ropinirol Sandoz Retardtabletten behandelt wurden, um etwa 30 % schrittweise reduziert. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson, die Ropinirol Sandoz erhalten, können während der Aufdosierung mit Ropinirol Sandoz Retardtabletten bei einer Kombinationsbehandlung mit Levodopa Dyskinesien auftreten. In klinischen Studien zeigte sich, dass eine Reduktion der Levodopa Dosis Dyskinesien verbessern 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. Ein plötzlicher Abbruch einer dopaminergen Behandlung kann zur Entwicklung eines malignen neuroleptischen Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.4).

Umstellung von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Ropinirol Sandoz Retardtabletten

Patienten können über Nacht von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Ropinirol Sandoz Retardtabletten umgestellt werden. Die Dosis von Ropinirol Sandoz 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 Sandoz Retardtabletten für Patienten, die von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung umgestellt werden:

Umstellung von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Ropinirol Sandoz Retardtabletten

Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung Gesamt-Tagesdosis (mg)	Ropinirol Sandoz 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 Sandoz Retardtabletten kann die Dosis abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden (siehe oben unter „*Therapiebeginn*“ und „*Therapieschema*“).

Kinder und Jugendliche

Ropinirol Sandoz Retardtabletten werden nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Ältere Patienten

Die Ropinirol-Clearance ist bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber 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: Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2 mg Ropinirol Sandoz Retardtabletten einmal täglich. Die weitere Dosissteigerung hängt von der Verträglichkeit und Wirksamkeit ab. Die empfohlene Maximaldosis von Ropinirol Sandoz Retardtabletten beträgt 18 mg/Tag bei Patienten, die sich regelmäßig einer Haemodialyse unterziehen. Zusatzdosen nach der Haemodialyse sind nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ropinirol Sandoz 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 Sandoz 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 Hämodialyse
- Leberinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ropinirol wurde mit übermäßiger Schläfrigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, vor allem bei Patienten mit Morbus Parkinson. Gelegentlich wurde über plötzliches Einschlafen bei Alltagsaktivitäten berichtet. 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.

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

Die Patienten sind regelmäßig auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen zu überwachen. Patienten und deren Betreuer sind darauf hinzuweisen, dass bei Patienten unter Therapie mit Dopamin-Agonisten und/oder anderen dopaminergen Arzneimitteln, verhaltensbezogene Symptome von Impulskontrollstörungen einschließlich Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufsucht, Fressattacken und zwanghaften Essstörungen auftreten können. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine niedrigere Dosierung/Therapieabbruch in Erwägung gezogen werden.

Dopaminerges Dysregulations-Syndrom (DDS)

Ropinirol kann ein Dopaminerges Dysregulations-Syndrom hervorrufen, wodurch es zu einem übermäßigen Gebrauch des Arzneimittels kommt. Eine kleine Untergruppe von Parkinson-Patienten leiden unter kognitiven Störungen und Verhaltensstörungen, die direkt mit der Einnahme von steigenden Mengen des Arzneimittels entgegen ärztlichen Rat zurückzuführen sind und weit über der erforderlichen Dosis liegen, um ihre motorischen Behinderungen zu behandeln.

Malignes neuroleptisches Syndrom (NMS)

Symptome, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hindeuten, wurden bei abruptem Absetzen einer dopaminergen Therapie berichtet. Daher wird ein Ausschleichen der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Ropinirol Sandoz 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.

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 der Behandlung mit Dopaminagonisten und Levodopa. Patienten sollten informiert werden, dass Halluzinationen auftreten können.

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.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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 bei Patienten, die während der Behandlung mit Ropinirol mit dem Rauchen anfangen oder aufhören, eine Dosisanpassung erforderlich 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

Ropinirol sollte nicht bei stillenden Müttern angewendet werden, da es die Milchbildung hemmen kann.

Fertilität

Es liegen keine Daten zum Einfluss auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

Ropinirol Sandoz kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Patienten, bei denen unter Behandlung mit Ropinirol 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Verwendung von Ropinirol bei Morbus Parkinson

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die bei Patienten mit Parkinson-Krankheit bei einer Ropinirol-Monotherapie und der adjunktiven Therapie bei Dosen bis zu 24 mg/Tag häufiger als unter Placebo als auch in Post-marketing Studien auftraten. Während der klinischen Studien waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen für Ropinirol Retardtabletten Somnolenz und Übelkeit während der Monotherapie und Dyskinesie während der adjunktiven Therapie mit Levodopa.

	Bei Monotherapie	Bei Kombinationstherapie
Erkrankungen des Immunsystems		
Nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urticaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz)	
Psychiatrische Erkrankungen		
Häufig	Halluzinationen	Verwirrtheit
Gelegentlich	Psychotische Reaktionen (andere als Halluzinationen), einschließlich Delirium, Wahnsymptome, paranoide Störungen	
Nicht bekannt	<ul style="list-style-type: none"> • Aggression* • Impulskontrollstörungen • Bei Patienten die mit Dopamin-Agonisten einschließlich Ropinirol, behandelt wurden, können krankhafte Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Ausgeben oder Kaufen, Fressattacken und zwanghaften Essstörungen auftreten (siehe Abschnitt 4.4) • Dopaminerges Dysregulations-Syndrom (DDS) 	
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Somnolenz	Dyskinesie ***
	Synkope	
Häufig		Somnolenz **
	<ul style="list-style-type: none"> • plötzliches Einschlafen • Schwindel (einschließlich Vertigo) 	
Gelegentlich	übermäßige Tagesmüdigkeit	
Gefäßkrankungen		
Häufig		posturale Hypotonie, Hypotonie
Gelegentlich	posturale Hypotonie oder Hypotonie	
	Orthostatische Hypotonie oder Hypotonie sind in seltenen Fällen von schwerer Ausprägung	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gelegentlich	Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit	Übelkeit****
Häufig	Erbrechen, Bauchschmerzen	
	Verstopfung, Sodbrennen	

Leber- und Gallenerkrankungen	
Nicht bekannt	Hepatische Reaktionen, vor allem Anstieg der Leberenzyme
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Nicht bekannt	spontane Peniserektion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Beinödem
	Peripheres Ödem
Nicht bekannt	Dopaminagonisten-Absetzsyndrom, einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen ^{*****}

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

** Schläfrigkeit wurde sehr häufig bei der Zusatztherapie in klinischen Studien mit sofortiger Wirkstofffreisetzung und allgemein in der Zusatztherapie bei klinischen Studien mit Retardtabletten berichtet.

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

**** Übelkeit wurde sehr häufig bei der Zusatztherapie in klinischen Studien mit sofortiger Wirkstofffreisetzung und allgemein in der Zusatztherapie bei klinischen Studien mit Retardtabletten berichtet.

***** Dopaminagonisten-Absetzsyndrom

Nicht-motorische Nebenwirkungen können bei 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: 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.

Verteilung

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 Parkinsonpatienten mit milder bis moderater Niereninsuffizienz wurde keine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol beobachtet.

Bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung mit regelmäßiger Haemodialyse 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 Parkinsonpatienten auf 18 mg/Tag reduziert (siehe Abschnitt 4.2)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

Die Verabreichung von Ropinirol an trächtige Ratten in maternal toxischen Dosen resultierte in einer Abnahme des fötalen Körpergewichtes bei Dosen von 60 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr der doppelten AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis), in einer Zunahme von fötalen Todesfällen bei 90 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr der 3-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis) und in Fehlbildungen der Zehen bei Dosen von 150 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr der 5-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis). Teratogene Wirkungen wurden bei Ratten bei Dosen von 120 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr der 4-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis) nicht beobachtet und es gab keinen Hinweis auf eine Entwicklungsbeeinflussung beim Kaninchen.

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 IC₅₀ 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 cP
Hydriertes Rizinusöl
Magnesiumstearat

Ropinirol Sandoz 2 mg – Retardtabletten:

Filmüberzug:

Hypromellose Typ 2910
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Eisenoxid, rot (E172)
Eisenoxid, gelb (E172)

Ropinirol Sandoz 4 mg und 8 mg – Retardtabletten:

Filmüberzug:

Hypromellose Typ 2910
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Eisenoxid, rot (E172)
Eisenoxid, gelb (E172)
Eisenoxid, schwarz (E172)

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

Die Retardtabletten sind in Faltschachteln mit 7 (Musterpackung), 10, 14, 21, 28, 30, 42, 60, 84 und 90 Retardtabletten in OPA/Al/PVC//Al-Blistern erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

2 mg: Z.Nr.: 1-29954

4 mg: Z.Nr.: 1-29955

8 mg: Z.Nr.: 1-29956

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05.01.2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14.11.2015

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.