

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropinirol ratiopharm 2 mg Retardtabletten

Ropinirol ratiopharm 4 mg Retardtabletten

Ropinirol ratiopharm 8 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ropinirol ratiopharm 2 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 2 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Ropinirol ratiopharm 4 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 4 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Ropinirol ratiopharm 8 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 8 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 156,48 mg Lactose.

Jede Retardtablette enthält 154,32 mg Lactose.

Jede Retardtablette enthält 149,99 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Ropinirol ratiopharm 2 mg Retardtabletten:

Rosafarbene, ovale, bikonvexe Tabletten (Länge: 15,1 mm, Breite: ca. 8,1 mm, Dicke: ca. 6,0 mm).

Ropinirol ratiopharm 4 mg Retardtabletten:

Hellbraune, ovale, bikonvexe Tabletten (Länge: 15,1 mm, Breite: ca. 8,1 mm, Dicke: ca. 6,0 mm).

Ropinirol ratiopharm 8 mg Retardtabletten:

Bräunlich-rote, ovale, bikonvexe Tabletten (Länge: 15,1 mm, Breite: ca. 8,1 mm, Dicke: ca. 6,0 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit unter folgenden Bedingungen:

- Als Monotherapie zur initialen Behandlung, um den Einsatz von L-Dopa hinauszuzögern.
- In Kombination mit L-Dopa während des Verlaufs der Krankheit, wenn die Wirksamkeit von L-Dopa nachlässt bzw. schwankt und sich der therapeutische Effekt von L-Dopa alleine nicht konsistent einstellt (sog. "end of dose" oder "on/off" Schwankungen).

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 beträgt 2 mg 1 x täglich während der ersten Woche. Anschließend sollte mit der zweiten Behandlungswoche die Dosis auf 4 mg 1 x täglich erhöht werden. Ein Ansprechen auf die Therapie kann bei einer Dosierung von 4 mg 1 x täglich Ropinirol erwartet werden.

Patienten, die die Behandlung mit einer Dosis von 2 mg Ropinirol Retardtabletten täglich begonnen haben, und durch auftretende Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt werden, können von einer Umstellung auf Ropinirol-Filmdosetten (ohne Retardierung) in einer niedrigeren Dosis und dreimal täglicher Einnahme profitieren.

Therapieschema

Patienten sollten auf die niedrigst mögliche Dosierung mit Ropinirol Retardtabletten eingestellt werden, die noch eine Kontrolle der Symptome ermöglicht.

Wenn bei einer Dosierung von 4 mg Ropinirol Retardtabletten 1 x täglich keine ausreichende Kontrolle der Symptome erzielt werden kann, ist eine Steigerung der täglichen Dosierung um 2 mg in wöchentlichem oder längerem Intervall zulässig, bis zu einer Dosierung von maximal 8 mg Ropinirol Retardtabletten 1 x täglich.

Wenn bei einer Dosierung von 8 mg Ropinirol Retardtabletten 1 x täglich noch immer keine ausreichende Kontrolle der Symptome erzielt oder aufrechterhalten werden kann, ist eine Steigerung der täglichen Dosierung um 2 mg bis 4 mg in 2-wöchentlichem oder längerem Intervall zulässig.

Die maximale tägliche Dosis Ropinirol Retardtabletten ist 24 mg.

Es wird empfohlen, den Patienten die kleinste Menge Ropinirol Retardtabletten zu verschreiben, die notwendig ist, um die benötigte Dosis zu erreichen, indem man die höchst mögliche Stärke von Ropinirol Retardtabletten verwendet.

Wenn die Behandlung für einen Tag oder länger unterbrochen wurde, sollte eine neuerliche Dosistitration in Betracht gezogen werden (siehe oben).

Wenn Ropinirol ratiopharm 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 Retardtabletten als Begleittherapie schrittweise um ca. 30 % reduziert. Werden bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonscher Erkrankung, zur bestehenden L-Dopa-Therapie zusätzlich Ropinirol Retardtabletten gegeben, kann bei Behandlungsbeginn mit Ropinirol Retardtabletten 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 durch Verringerung der Anzahl der täglichen Dosen über einen Zeitraum von einer Woche schrittweise abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Umstellung von Ropinirol Tabletten (ohne Retardierung) auf Ropinirol ratiopharm Retardtabletten

Patienten können über Nacht von Ropinirol Tabletten auf Ropinirol ratiopharm Retardtabletten umgestellt werden. Die Dosis von Ropinirol ratiopharm Retardtabletten sollte auf der vom Patienten zuvor eingenommenen Gesamt-Tagesdosis von Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) basieren. Die nachfolgende Tabelle zeigt die empfohlene Dosierung für Patienten, die von Ropinirol Tabletten auf Ropinirol ratiopharm Retardtabletten umgestellt werden.

Umstellung von Ropinirol Tabletten auf Ropinirol ratiopharm Retardtabletten:

Ropinirol Tabletten Gesamt-Tagesdosis (mg)	Ropinirol ratiopharm 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 der Umstellung auf Ropinirol ratiopharm Retardtabletten kann die Dosis, abhängig vom Ansprechen auf die Therapie, angepasst werden (siehe „Therapiebeginn“ und „Therapieschema“ oben).

Pädiatrische Population

Ropinirol ratiopharm Retardtabletten werden nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern 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 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 langsamere Titration der Dosis in Betracht gezogen werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Creatinin-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 (Hämodialyse-Patienten) zeigte, dass folgende Dosisanpassung bei diesen Patienten notwendig ist. Beginnen soll man die Therapie mit Ropinirol ratiopharm 2 mg einmal täglich. Die weitere Dosissteigerung hängt von der Verträglichkeit und Wirksamkeit ab. Die empfohlene Maximaldosis von Ropinirol ratiopharm beträgt 18 mg/Tag bei Patienten die sich regelmäßig einer Hämodialyse unterziehen. Zusatzdosen nach der Hämodialyse 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 Hämodialyse wurde nicht untersucht.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ropinirol ratiopharm Retardtabletten sollten einmal täglich, jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme kann mit oder ohne eine Mahlzeit erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Ropinirol ratiopharm Retardtabletten müssen als Ganzes geschluckt und dürfen nicht gekaut, zerkleinert oder geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ropinirol wird mit Somnolenz und Episoden plötzlichen Einschlafens, besonders bei Patienten mit Parkinsonscher Krankheit, in Verbindung gebracht. Gelegentlich wurde von plötzlichem Einschlafen während täglicher Aktivitäten, in einigen Fällen ohne es zu merken oder vorherige Warnzeichen, berichtet. Patienten müssen darüber informiert werden, mit dem Rat während der Behandlung mit Ropinirol nur mit Vorsicht ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen. Patienten, bei denen Somnolenz und/oder plötzliches Einschlafen aufgetreten ist, müssen vom Lenken von Fahrzeugen und vom Bedienen von Maschinen absehen. Ein Herabsetzen der Dosis bzw. ein Absetzen des Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden.

Patienten mit psychiatrischen (Major Depression) oder psychotischen Störungen oder diesen Erkrankungen in der Vorgeschichte sollten nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Dopaminagonisten 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 einschließlich Ropinirol ratiopharm verhaltensbezogene Symptome von Impulskontrollstörungen einschließlich Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufsucht, Fressattacken und zwanghaften Essstörungen auftreten können. Wenn sich solche Symptome entwickeln, ist eine Dosisreduktion/ein schrittweises Absetzen in Betracht zu ziehen.

Ropinirol ratiopharm Tabletten 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.

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

Malignes Neuroleptika-Syndrom

Symptome, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hinweisen, wurden bei abruptem Absetzen einer dopaminergen Therapie berichtet. Es wird daher empfohlen, die Behandlung stufenweise abzusetzen (siehe Abschnitt 4.2).

Dopaminagonisten-Absetzsyndrom

Um die Behandlung von Patienten mit Morbus Parkinson zu beenden, sollte ein Ausschleichen der Behandlung mit Ropinirol durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Ausschleichen oder Absetzen von Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, können nicht-motorische Nebenwirkungen auftreten. Die Symptome umfassen Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen, die stark ausgeprägt sein können. Die Patienten sollten vor

Ausschleichen des Dopaminagonisten hierüber informiert und anschließend regelmäßig überwacht werden. Bei anhaltenden Symptomen kann es notwendig sein, die Dosis von Ropinirol vorübergehend zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Halluzinationen

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

Dieses Arzneimittel enthält auch Lactose.

Patienten mit seltenen angeborenen Stoffwechselstörungen wie Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ropinirol und L-Dopa oder Domperidon beobachtet, die eine Dosisanpassung bei diesen Arzneimitteln erfordern würde.

Neuroleptika und andere zentral aktive Dopaminantagonisten wie Sulpirid oder Metoclopramid könnten die Wirksamkeit von Ropinirol vermindern und daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel vermieden werden.

Erhöhte Ropinirolspiegel im Plasma wurden bei Patienten unter hochdosierter Östrogen-Therapie 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, ist unter Umständen in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen eine Dosisanpassung von Ropinirol erforderlich.

Ropinirol wird in erster Linie durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert. Eine Pharmakokinetik-Studie (mit einer Dosis von 2 mg Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) 3x täglich) bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung zeigte, dass bei gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin die C_{max} - und AUC-Werte von Ropinirol um 60 bzw. 84% erhöht waren, was ein potentiellies Risiko von Nebenwirkungen mit sich bringt. Daher muss gegebenenfalls bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, die Ropinirol Dosis angepasst werden, wenn zusätzlich eine Behandlung mit einem Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie CYP1A2 hemmen z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin, begonnen bzw. abgesetzt wird.

Eine Pharmakokinetik-Studie bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung zu Interaktionen zwischen Ropinirol (mit einer Dosis von 2 mg Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) 3x täglich) und Theophyllin, einem Substrat von CYP1A2, zeigte weder eine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol noch 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 unausgeglichem INR berichtet. Vermehrte klinische und biologische Überwachung (INR) ist berechtigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Ropinirol bei schwangeren Frauen.

Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Da das mögliche Risiko für den Menschen unbekannt ist, wird die Anwendung von Ropinirol während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das potentielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Ropinirol soll nicht in der Stillzeit angewendet werden, da es die Milchbildung hemmt.

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

Ropinirol hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, die mit Ropinirol behandelt werden und Somnolenz und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens zeigen, müssen informiert werden, dass sie kein Fahrzeug lenken oder keiner Tätigkeit nachgehen sollen, bei der verringerte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere Personen dem Risiko schwerer Verletzungen oder des Todes aussetzt (z.B. Bedienen von Maschinen), solange bis wiederholte Episoden und Schläfrigkeit nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet. Es ist angegeben, ob diese Nebenwirkungen während klinischer Studien in Monotherapie oder in Begleittherapie zu L-Dopa aufgetreten sind.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), 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.

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

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

	Dopaminagonisten inklusive Ropinirol ratiopharm behandelt werden, vorkommen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).	Dopaminagonisten inklusive Ropinirol ratiopharm behandelt werden, vorkommen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).
	Dopaminerges Dysregulations-Syndrom	Dopaminerges Dysregulations-Syndrom
	Agression*	Agression*
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
Sehr häufig	Somnolenz	Somnolenz**
	Synkope	Dyskinesie***
Häufig	Schwindel (einschließlich Vertigo)	Schwindel (einschließlich Vertigo)
Gelegentlich	Plötzliches Einschlafen, starke Tagesschläfrigkeit*	Plötzliches Einschlafen, starke Tagesschläfrigkeit*
<i>Gefäßerkrankungen</i>		
Häufig		posturale Hypotonie, Hypotonie
Gelegentlich	posturale Hypotonie, Hypotonie	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>		
Sehr häufig	Übelkeit	Übelkeit****
Häufig	Verstopfung, Sodbrennen	Verstopfung, Sodbrennen
	Erbrechen Abdominalschmerzen	
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		
Nicht bekannt	Reaktionen der Leber, hauptsächlich Anstieg der Leberenzyme	Reaktionen der Leber, hauptsächlich Anstieg der Leberenzyme
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Häufig	peripheres Ödem	peripheres Ödem
	Beinödem	
Nicht bekannt	Dopaminagonisten-Absetzsyndrom, einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen	Dopaminagonisten-Absetzsyndrom, einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, 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.*

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 direkt 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 dessen dopaminerger Wirkung des 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: Dopaminagonisten, ATC-Code: N04BC04

Wirkmechanismus

Ropinirol ist ein nicht ergoliner D2/D3 Dopaminagonist der die striatalen Dopaminrezeptoren stimuliert.

Ropinirol wirkt dem Dopaminmangel, der den Morbus Parkinson charakterisiert, durch Stimulierung der Dopaminrezeptoren im Striatum entgegen.

Ropinirol verursacht durch seine Wirkung im Hypothalamus und in der Hypophyse eine Hemmung der Prolaktinsekretion.

Klinische Wirksamkeit

Eine 36-wöchige, doppelblinde, dreiphasige Crossover Studie bei Monotherapie, durchgeführt an 161 Patienten in einer frühen Phase der Parkinsonschen Erkrankung, zeigte, dass Ropinirol Retardtabletten hinsichtlich des primären Endpunkts den Ropinirol Tabletten nicht unterlegen waren. Der primäre Endpunkt war der Behandlungsunterschied, gemessen als die Veränderung vom Ausgangswert des „Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)Motor-Score“ (es wurde eine 3 Punkt Spanne im Motor-Score als Nichtunterlegenheit festgelegt). Der adjustierte mittlere Unterschied

zwischen Ropinirol Retardtabletten und Ropinirol Tabletten betrug am Studienende -0,7 Punkte (95% CI: [-1,51; 0,10], $p=0,0842$).

Im Anschluss an eine Umstellung über Nacht auf eine ähnliche Dosis der anderen Tablettenform, ergab sich kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil und weniger als 3% der Patienten benötigten eine Dosisanpassung (alle Dosisanpassungen waren Steigerungen um eine Dosierungsstufe. Keiner der Patienten benötigte eine Dosisverminderung).

Eine 24-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie mit Ropinirol Retardtabletten bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung, die unter L-Dopa nicht ausreichend kontrolliert waren, zeigte eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo im primären Endpunkt, der Veränderung vom Ausgangswert der Off-Phase (adjustierte mittlere Behandlungsdifferenz – 1,7 Stunden (95% CI: [-2,34; -1,09], $p<0,0001$). Dies wurde durch folgende sekundäre Wirksamkeitsparameter unterstützt: Veränderung vom Ausgangswert der Gesamt-On-Phase (+1,7 Stunden (95% CI: [1,06; 2,33], $p<0,0001$) und Gesamt-On-Phase ohne störende Dyskinesien (+1,5 Stunden (95% CI: [0,85; 2,13], $p<0,0001$). Weiters wichtig ist, dass es keinen Hinweis auf einen Anstieg vom Ausgangswert der Gesamt-On-Phase mit störenden Dyskinesien gab, weder aufgrund von „Diary Card“ Daten noch aufgrund von UPDRS Daten.

Studie zur Wirkung von Ropinirol auf die kardiale Repolarisation

Eine an gesunden, freiwilligen Männern und Frauen (erhielten Dosen von 0,5, 1, 2 und 4 mg Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) einmal täglich) durchgeführte „Thorough QT“-Studie zeigte bei der 1 mg Dosis eine maximale Erhöhung der QT-Dauer um 3,46 msec (Millisekunden) (Punktschätzung) im Vergleich zu Placebo. Die Obergrenze des einseitigen 95% CIs (Konfidenzintervall) für den höchsten Mittelwert war weniger als 7,5 msec. Die Wirkung von Ropinirol bei höheren Dosen wurde nicht systematisch untersucht.

Die verfügbaren klinischen Daten aus dieser „Thorough QT“-Studie deuten nicht auf ein Risiko für QT-Verlängerung bei Dosen bis zu 4 mg Ropinirol pro Tag hin. Ein Risiko für QT-Verlängerung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da keine „Thorough QT“-Studie mit höheren Dosierungen bis zu 24 mg/Tag durchgeführt wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Ropinirol beträgt in etwa 50% (36-57%). Im Anschluss an eine orale Verabreichung von Ropinirol Retardtabletten steigt die Plasmakonzentration langsam an, mit einer mittleren Zeit bis zur C_{max} zwischen 6 und 10 Stunden.

In einer Steady-State Studie an Parkinson Patienten die einmal täglich 12 mg Ropinirol Retardtabletten erhielten, erhöhte eine fettreiche Mahlzeit die systemische Ropinirol-Aufnahme. Es kam zu einer durchschnittlichen Steigerung der AUC um 20 % und der C_{max} um 44 %. Die T_{max} war um 3 Stunden verzögert. Allerdings sind die Änderungen höchstwahrscheinlich klinisch nicht relevant (z.B. erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen).

Die systemische Exposition von Ropinirol, basierend auf der gleichen Tagesdosis, ist bei Ropinirol Retardtabletten und Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) vergleichbar.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist gering (10-40%). Wie auf Grund seiner hohen Lipophilie zu erwarten, zeigt Ropinirol ein großes Verteilungsvolumen (ungefähr 7 l/kg).

Biotransformation

Ropinirol wird in erster Linie über CYP1A2 metabolisiert und dessen Metabolite werden hauptsächlich in den Harn 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 Exposition ($C_{\max}$ und AUC) von Ropinirol ist ungefähr proportional über den therapeutischen Dosierungsbereich. Nach Einmaldosierung oder wiederholter Dosierung wurden keine Änderungen in der oralen Clearance von Ropinirol beobachtet. Es wurde eine große interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter beobachtet. Im Anschluss an die Steady-State-Verabreichung von Ropinirol Retardtabletten, lag die interindividuelle Variabilität für $C_{\max}$ zwischen 30% und 55% und für AUC 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.)

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktive Toxizität

In Tierversuchen führte die Verabreichung von Ropinirol an trächtige Ratten in für das Muttertier toxischen Dosen bei 60 mg/kg/Tag (entspricht ungefähr dem zweifachen AUC im Menschen bei Höchstdosis) zu einem verminderten Körpergewicht des Fetus, bei 90 mg/kg/Tag (entspricht ungefähr der dreifachen AUC im Menschen bei Höchstdosis) zu vermehrtem Fruchttod und bei 150 mg/kg/Tag (entspricht ungefähr der fünffachen AUC im Menschen bei Höchstdosis) zu Finger- und Zehenmissbildungen. Bei mit 120 mg/kg/Tag (entspricht ungefähr der vierfachen AUC im Menschen bei Höchstdosis) behandelten Ratten wurde keine teratogene Wirkung festgestellt. Auch bei Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine die Entwicklung beeinträchtigende Wirkung.

Toxikologie

Das toxikologische Profil wird hauptsächlich durch die pharmakologische Wirkung von Ropinirol bestimmt: Verhaltensänderungen, Hypoprolaktinämie, Senkung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz, Ptosis und Speichelfluss. Nur bei der Albinoratte wurde in einer Langzeitstudie bei einer Höchstdosis (50 mg/kg/Tag) eine retinale Degeneration gesehen, was vermutlich mit einer zunehmenden Lichtexposition in Zusammenhang stand.

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 keine 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 vom hERG-regulierten Ionenstrom inhibiert. Die IC₅₀ (mittlere inhibitorische Konzentration) ist bei Patienten, die mit der höchsten empfohlenen Dosis (24 mg/Tag) behandelt werden, um das fünffache höher als die erwartete Plasmamaximalkonzentration (siehe Abschnitt 5.1.)

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei
Carbomer
Hydriertes Rizinusöl
Magnesiumstearat

Ropinirol ratiopharm 2 mg Retardtabletten:

Filmüberzug:

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

Ropinirol ratiopharm 4 mg und 8 mg Retardtabletten:

Filmüberzug:

Hypromellose
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

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen bestehend aus kaltgeformten OPA/Al/PVC-Film und Aluminiumfolie.

Ropinirol ratiopharm ist in den Packungsgrößen 10, 20, 21, 28, 30 und 84 Tabletten erhältlich

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 3
A-1140 Wien
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ropinirol ratiopharm 2 mg Retardtabletten: 1-30831
Ropinirol ratiopharm 4 mg Retardtabletten: 1-30832
Ropinirol ratiopharm 8 mg Retardtabletten: 1-30833

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Oktober 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

06/2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.