

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropinirol STADA 2 mg Retardtabletten
Ropinirol STADA 4 mg Retardtabletten
Ropinirol STADA 8 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ropinirol STADA 2 mg Retardtabletten:

Jede Retardtablette enthält 2 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: jede Retardtablette enthält 1,8 mg Lactose-Monohydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: jede Retardtablette enthält 0,3380 mg Lactose-Monohydrat und 0,0040 mg Gelborange S (E 110).

Ropinirol STADA 4 mg Retardtabletten:

Jede Retardtablette enthält 4 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: jede Retardtablette enthält 0,81 mg Gelborange S (E 110).

Ropinirol STADA 8 mg Retardtabletten:

Jede Retardtablette enthält 8 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette.

Ropinirol STADA 2 mg Retardtabletten:

Rosafarbene, runde, beidseitig gewölbte $6,8 \pm 0,1$ mm große Tabletten.

Ropinirol STADA 4 mg Retardtabletten:

Hellbraune, ovale, beidseitig gewölbte $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$ mm große Tabletten.

Ropinirol STADA 8 mg Retardtabletten:

Rote, ovale, beidseitig gewölbte $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$ mm große Tabletten.

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 1-mal täglich; diese sollte ab der zweiten Behandlungswoche auf 4 mg 1-mal täglich erhöht werden. Ein Ansprechen auf die Behandlung kann möglicherweise bei einer Dosierung von 4 mg Ropinirol Retardtabletten 1-mal 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 Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) profitieren.

Therapieschema

Die Patienten sollten auf der niedrigsten Erhaltungsdosis 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 1-mal täglich erzielt oder aufrechterhalten werden kann, so kann in wöchentlichen oder längeren Zeitintervallen die Tagesdosis in 2 mg Schritten bis zu einer Dosis von 8 mg Ropinirol Retardtabletten 1-mal täglich erhöht werden.

Wenn bei einer Dosis von 8 mg Ropinirol Retardtabletten 1-mal 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 wie zu Therapiebeginn (siehe oben) in Betracht gezogen werden.

Wenn Ropinirol STADA Retardtabletten als Adjuvans zur Levodopa-Therapie gegeben werden, kann es möglich sein, die gleichzeitig gegebene Levodopa-Dosis entsprechend des symptomatischen Ansprechens schrittweise zu reduzieren. In klinischen Studien wurde die Levodopa-Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Ropinirol Retardtabletten behandelt wurden, um etwa 30 % schrittweise reduziert. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson unter Behandlung mit Ropinirol Retardtabletten in Kombination mit Levodopa, können während der anfänglichen Aufdosierung mit Ropinirol Retardtabletten Dyskinesien auftreten. In klinischen Prüfungen wurde gezeigt, dass eine Dosisreduktion von Levodopa Dyskinesien vermindern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Umstellung von einem anderen Dopamin-Agonisten auf Ropinirol sind die Hinweise zum Absetzen der Behandlung des Zulassungsinhabers zu beachten, bevor die Ropinirol-Therapie begonnen wird.

Abbruch der Behandlung

Ein abruptes Absetzen der dopaminergen Therapie kann zur Entwicklung eines malignen Neuroleptika-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Umstellung von Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) auf Ropinirol STADA Retardtabletten:

Patienten können über Nacht von Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) auf Ropinirol STADA Retardtabletten umgestellt werden. Die Dosis von Ropinirol STADA Retardtabletten sollte auf der Tagesgesamtdosis von Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) beruhen, die der Patient eingenommen hat. Die unten stehende Tabelle zeigt die empfohlene Dosis von Ropinirol STADA Retardtabletten für Patienten, die von Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) umgestellt werden:

Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) Tagesgesamtdosis (mg)	Ropinirol STADA Retardtabletten Tagesgesamtdosis (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 STADA Retardtabletten kann die Dosis abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden (siehe oben unter „Therapiebeginn“ und „Therapieschema“).

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Die Ropinirol-Clearance ist bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber um ungefähr 15% vermindert. Obwohl eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist, sollte die Dosis von Ropinirol unter sorgfältiger Überwachung der Verträglichkeit individuell bis zur optimalen klinischen Antwort eingestellt werden. Für Patienten im Alter von 75 Jahren und darüber kann eine langsamere Aufdosierung während des Therapiebeginns in Betracht gezogen werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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 zur Anwendung bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (Hämodialyse-Patienten) hat gezeigt, dass bei diesen Patienten die folgende Dosisanpassung erforderlich ist: Die empfohlene Initialdosis von Ropinirol Retardtabletten ist 1-mal täglich 2 mg. Weitere

Dosissteigerungen sollten auf Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren. Die empfohlene Maximaldosisierung von Ropinirol Retardtabletten ist 18 mg/Tag bei Patienten, die eine regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten. Zusätzliche Dosen nach Hämodialyse sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von Ropinirol bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) ohne regelmäßige Hämodialyse-Behandlung ist nicht untersucht worden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Ropinirol STADA Retardtabletten werden einmal täglich, jeweils zur gleichen Tageszeit, eingenommen. Die Retardtabletten können entweder mit einer Mahlzeit oder ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ropinirol STADA Retardtabletten müssen unzerteilt geschluckt werden und dürfen nicht zerkaut, zerstoßen oder geteilt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Somnolenz und Episoden plötzlichen Einschlafens

Ropinirol wurde mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, vor allem bei Patienten mit Morbus Parkinson. Es wurde plötzliches Einschlafen bei Alltagstätigkeiten beschrieben, dass in einigen Fällen unbewusst oder ohne vorherige Warnzeichen eintrat (siehe Abschnitt 4.8). Patienten müssen hierüber informiert werden und darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ropinirol besondere Vorsicht beim Führen von Kraftfahrzeugen und beim Bedienen von Maschinen walten zu lassen. Patienten, bei denen bereits Somnolenz und/oder eine plötzliche Einschlafepisode aufgetreten ist, dürfen keine Kraftfahrzeuge führen und keine Maschinen bedienen. Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Arzneimittels ist in diesem Fall zu erwägen.

Psychiatrischen oder psychotischen 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. Die Patienten und deren Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass sich Verhaltensauffälligkeiten (Impulskontrollstörungen) einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Kaufsucht, Fressattacken und zwanghaften Essstörungen bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten (einschließlich Ropinirol) behandelt werden, entwickeln können. Eine Dosisreduktion bzw. ein schrittweises Absetzen sollten in Erwägung gezogen werden, wenn diese Symptome auftreten.

Manie

Patienten sollten regelmäßig auf die Entwicklung einer Manie überwacht werden. Patienten und deren Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass Symptome einer Manie mit oder ohne das Symptom der Impulskontrollstörungen auftreten können. Eine Dosisreduktion bzw. ein schrittweises Absetzen sollten in Erwägung gezogen werden, wenn diese Symptome auftreten.

Malignes Neuroleptika-Syndrom

Bei einem abrupten Absetzen der dopaminergen Therapie wurde über Symptome berichtet, die auf ein malignes Neuroleptika-Syndrom hinweisen. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ausschleichend zu beenden (siehe Abschnitt 4.2).

Beschleunigter gastrointestinaler Durchgang

Ropinirol STADA Retardtabletten sind so aufgebaut, dass die Medikation über die Dauer von 24h freigesetzt wird. Bei beschleunigtem gastrointestinalem 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.

Dopaminagonisten-Entzugssyndrom (DAWS)

Bei der Behandlung mit Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, wurde über DAWS berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um die Behandlung von Patienten mit Morbus Parkinson zu beenden, ist ein Ausschleichen der Behandlung mit Ropinirol durchzuführen (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzten Daten zufolge können Patienten mit Impulskontrollstörungen sowie Patienten mit hohen Tagesdosen und/oder hohen kumulativen Dosen von Dopaminagonisten ein höheres Risiko haben, ein DAWS zu entwickeln. Entzugssymptome umfassen Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen und sprechen auf Levodopa nicht an. Die Patienten sind vor Ausschleichen von Ropinirol über mögliche Entzugssymptome zu informieren. Die Patienten sind während des Absetzens und Ausschleichens streng zu überwachen. Bei schweren und/oder anhaltenden Entzugssymptomen kann eine zeitlich begrenzte Wiederverabreichung von Ropinirol mit der niedrigsten wirksamen Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Halluzinationen

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu "natrium-frei".

Ropinirol STADA 2 mg Retardtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ropinirol STADA 2 mg Retardtabletten nicht einnehmen.

Ropinirol STADA 4 mg Retardtabletten enthalten den Azofarbstoff Gelborange S (E-110), der

allergische Reaktionen hervorrufen kann.

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 Patientinnen unter Behandlung mit hochdosierten Estrogenen beobachtet. Bei Patientinnen, 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 Filmtabletten [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 Filmtabletten [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. Erhöhte klinische und biologische Überwachung (INR) ist notwendig.

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 humane Milch abgegeben 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

Patienten, bei denen unter Behandlung mit Ropinirol Halluzinationen, übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz) und/oder plötzliches Einschlafen auftreten, müssen darauf hingewiesen werden, kein Fahrzeug zu lenken 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 angegeben, ob diese Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen mit Ropinirol als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Levodopa berichtet wurden.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: 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.

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

	<u>Bei Monotherapie</u>	<u>Bei Kombinationstherapie</u>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschl. Urtikaria, Angioödem, Exanthem, Pruritus)	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		
Häufig	Halluzinationen	
		Verwirrtheit
Gelegentlich	Psychotische Reaktionen (außer Halluzinationen) einschließlich Delirium, Wahnvorstellung, Paranoia	
Nicht bekannt	Impulskontrollstörung: krankhafte Spielsucht, gesteigerte Libido, gesteigerter Sexualtrieb, zwanghaftes Kaufverhalten, Heißhungerattacken und zwanghaftes Essen kann bei Patienten, die mit Dopaminagonisten inklusive Ropinirol STADA Retardtabletten behandelt werden, vorkommen (siehe Abschnitt 4.4).	
	Manie (siehe Abschnitt 4.4)	
	Aggressionen*, Dopaminerge Dysregulationssyndrom (DDS)	

Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Somnolenz	Somnolenz**
	Synkope	Dyskinesie***
Häufig	Benommenheit (einschließlich Schwindel), plötzliches Einschlafen	
Gelegentlich	starke Tagesschläfrigkeit	
Gefäßerkrankungen		
Häufig		Orthostatische Hypotonie, Hypotonie
Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie, Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Gelegentlich	Schluckauf	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit	Übelkeit ****
Häufig	Verstopfung, Sodbrennen	
	Erbrechen, Abdominalschmerzen	
Leber- und Gallenerkrankungen		
Nicht bekannt	Wirkung auf die Leber, hauptsächlich Anstieg der Leberenzyme	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Gelegentlich	Spontane Peniserektion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Häufig	Peripheres Ödem	
	Beinödem	
Nicht bekannt	Dopaminagonisten-Entzugssyndrom (inkludiert Apathie, Ängstlichkeit, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen) *****	

* Aggression wurde assoziiert mit psychiatrischen Wirkungen 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 Levodopa 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: Dopamin-Agonisten
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 den Ropinirol Filmtabletten (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 Filmtabletten (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 Filmtabletten (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 Gabe 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 systemische 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 Filmtabletten (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 Gabe wurde keine Änderung in der oralen Clearance gesehen. Es wurde eine große interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter beobachtet. Nach Gabe 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 %.

Nierenfunktionsstörung

Bei Parkinson-Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde keine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol beobachtet.

Bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium, die regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten, ist die orale Clearance von Ropinirol um ungefähr 30 % vermindert. Die orale Clearance der

Metaboliten SKF-104557 und SKF-89124 war ebenso um ungefähr 80 % beziehungsweise 60 % vermindert. Deshalb ist die empfohlene Maximaldosierung bei diesen Parkinson-Patienten begrenzt auf 18 mg/Tag (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

Reproduktionstoxizität

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_{50} 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:

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B)
Hypromellose
Natriumdodecylsulfat
Copovidon
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Ropinirol STADA 2 mg Retardtabletten:

Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E-464)
Titandioxid (E-171)
Triacetin
Eisenoxid rot (E-172)

Ropinirol STADA 4 mg Retardtabletten:

Titandioxid (E-171)
Hypromellose (E-464)
Macrogol 400
Indigocarmin (E-132)
Gelborange S (E-110)

Ropinirol STADA 8 mg Retardtabletten:

Titandioxid (E-171)
Hypromellose (E-464)
Macrogol 400
Eisenoxid rot (E-172)
Eisenoxid schwarz (E-172)
Eisenoxid gelb (E-172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
Nach dem ersten Öffnen: 168 Tage (24 Wochen)

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ropinirol STADA ist in weißen undurchsichtigen PVC/PCTFE-Aluminium-Blisterpackungen und in weißen undurchsichtigen HDPE-Flaschen mit kindersicherem Schraubverschluss und Trockenmittel verfügbar.

Ropinirol STADA 2 mg Retardtabletten:

Packungsgrößen:

Blisterpackung: 7, 14, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, 168 Retardtabletten

HDPE-Flasche: 7, 14, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, 168 Retardtabletten

Ropinirol STADA 4 mg und 8 mg Retardtabletten:

Packungsgrößen:

Blisterpackung: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, 168 Retardtabletten

HDPE-Flasche: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, 168 Retardtabletten

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

STADA Arzneimittel GmbH
A-1190 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ropinirol STADA 2 mg Retardtabletten: 1-31776

Ropinirol STADA 4 mg Retardtabletten: 1-31778

Ropinirol STADA 8 mg Retardtabletten: 1-31779

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

24.01.2013 / 07.09.2015

10. STAND DER INFORMATION

07/2023

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.