1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropinirol-neuraxpharm 2 mg Retardtabletten

Ropinirol-neuraxpharm 3 mg Retardtabletten

Ropinirol-neuraxpharm 4 mg Retardtabletten

Ropinirol-neuraxpharm 8 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ropinirol-neuraxpharm 2 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 2 mg Ropinirol (als Ropinirolhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 1,71 mg Lactose.

Ropinirol-neuraxpharm 3 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 3 mg Ropinirol (als Ropinirolhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 0,3211 mg Lactose und 0,004 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110).

Ropinirol-neuraxpharm 4 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 4 mg Ropinirol (als Ropinirolhydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 0,81 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110).

Ropinirol-neuraxpharm 8 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 8 mg Ropinirol (als Ropinirolhydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Ropinirol-neuraxpharm 2 mg Retardtabletten

Pinkfarbene, runde, bikonvexe Retardtablette mit einem Durchmesser von 6,8 mm ± 0,1 mm und einer Dicke von 5,5 mm ± 0,2 mm.

Ropinirol-neuraxpharm 3 mg Retardtabletten

Violette, runde, bikonvexe Retardtablette mit einem Durchmesser von 8,1 mm ± 0,1 mm und einer Dicke von 4,7 mm ± 0,2 mm.

Ropinirol-neuraxpharm 4 mg Retardtabletten

Hellbraune, ovale, bikonvexe Retardtablette mit den Abmessungen 12,6 mm x 6,6 mm ± 0,1 mm und einer Dicke von 5,3 mm ± 0,2 mm.

Ropinirol-neuraxpharm 8 mg Retardtabletten

Rote, ovale, bikonvexe Retardtablette mit den Abmessungen 19,2 mm x 10,2 mm ± 0,1 mm und einer Dicke von 5,2 mm ± 0,2 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

Zum Einnehmen

Erwachsene

Eine individuelle Einstellung der Dosis unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit wird empfohlen. Ropinirol-neuraxpharm 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-neuraxpharm Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen werden und dürfen nicht zerkaut, zerkleinert oder zerteilt werden.

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 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 einmal täglich erzielt oder aufrechterhalten werden kann, so kann in wöchentlichen oder längeren Zeitintervallen die Tagesdosis um 2 mg bis zu einer Dosis von 8 mg Ropinirol Retardtabletten einmal täglich erhöht werden.

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

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

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

Wenn Ropinirol-neuraxpharm Retardtabletten als Adjuvans 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 Retardtabletten behandelt wurden, um etwa 30 % schrittweise reduziert. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson, unter Behandlung mit Ropinirol 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 Dopaminagonisten auf Ropinirol sind die Absetzrichtlinien des Zulassungsinhabers zu beachten, bevor die Ropinirol-Therapie begonnen wird.

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

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

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

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

Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) Gesamt-Tagesdosis (mg)	Ropinirol 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-neuraxpharm Retardtabletten kann die Dosis abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden (siehe auf Seite 1 unter „Therapiebeginn" und „Therapieschema").

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Die Ropinirol-Clearance ist bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber um ungefähr 15 % vermindert. Obwohl eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist, sollte die Dosis an Ropinirol unter sorgfältiger Berücksichtigung 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.

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 zur Anwendung bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (Hämodialyse-Patienten) hat gezeigt, dass eine Dosisanpassung bei diesen Patienten wie folgt erforderlich ist: Die empfohlene Initialdosis von Ropinirol-neuraxpharm ist einmal täglich 2 mg. Weitere Dosissteigerungen sollten auf Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren. Die empfohlene Maximaldosierung von Ropinirol-neuraxpharm 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110) (nur in Ropinirol-neuraxpharm 3 mg und 4 mg enthalten)
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ohne regelmäßige Hämodialyse-Behandlung
- Leberinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ropinirol wurde mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, vor allem bei Patienten mit Morbus Parkinson. Es wurde über plötzliches Einschlafen bei Alltagsaktivitäten berichtet. In einigen Fällen traten solche Episoden ohne vorherige Warnzeichen oder unbewusst auf (siehe Abschnitt 4.8). 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 (Somnolenz) 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 sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom

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

Ropinirol-neuraxpharm Retardtabletten sind für eine 24 Stunden-Freisetzung des Wirkstoffes entwickelt worden. Bei schneller Gastrointestinalpassage kann das Risiko einer unvollständigen Freisetzung des Wirkstoffes und von Medikamentenrückständen im Stuhl auftreten.

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-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.

Ropinirol-neuraxpharm 2 mg und 3 mg Retardtabletten

Die Retardtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ropinirol-neuraxpharm 2 mg/-3 mg Retardtabletten 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 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 die Kombination von Vitamin K Antagonisten und Ropinirol erhalten, sind Fälle von Abweichungen der INR berichtet worden. Eine verstärkte klinische und labormedizinische Überwachung der INR wird angeraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Ropinirol bei Schwangeren vor. Die Ropinirol-Konzentrationen können während der Schwangerschaft sukzessive 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

Es wurde gezeigt, dass Ropinirol-ähnliche Verbindungen in die Milch von laktierenden Ratten übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Ropinirol und seine Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen. 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 zu den Wirkungen von Ropinirol auf die menschliche Fertilität vor. In Studien zur weiblichen Fertilität an Ratten wurden Auswirkungen auf die Implantation festgestellt, aber es wurden keine Einflüsse auf die männliche Fertilität beobachtet (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 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

In der Tabelle auf der nächsten Seite 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf der nächsten Seite.

Ropinirol-neuraxpharm 3 mg und 4 mg Retardtabletten

Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

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, dreiphasige 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, placebokontrollierte Parallel-Gruppen Studie mit Ropinirol Retardtabletten bei Patienten mit Morbus Parkinson, deren Symptome nicht optimal mit Levodopa eingestellt waren, zeigte gegenüber Placebo eine kli-

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden entweder aus klinischen Studien bei Morbus Parkinson mit Ropinirol Retardtabletten oder mit Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) in Dosen bis zu 24 mg täglich, oder nach Markteinführung berichtet:

	Bei Monotherapie	Bei Kombinationstherapie
Erkrankungen des Immunsystems		
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz)	
Psychiatrische Erkrankungen		
Häufig	Halluzinationen	
		Verwirrtheit
Gelegentlich	Psychotische Reaktionen (andere als Halluzinationen), einschließlich Delir, Wahnsymptome, paranoide Störungen	
Nicht bekannt	*Impulskontrollstörungen* Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).	
	Aggression*	
	Dopaminerges Dysregulationssyndrom	
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)	Übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)**
	Synkope	Dyskinesie***
Häufig	Schwindel (einschließlich Drehschwindel), plötzliches Einschlafen	
Gelegentlich	Übermäßige Tagesmüdigkeit	
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	Obstipation, Sodbrennen	
	Erbrechen, Bauchschmerzen	
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	Peripheres Ödem	
	Beinödem	
Nicht bekannt	Dopaminagonisten-Absetzsyndrom, einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen*****	

* Aggression war sowohl verbunden mit psychotischen Reaktionen als auch mit zwanghaften Symptomen.

** Übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz) wurde sehr häufig in klinischen Studien bei Kombinationstherapie mit den Filmtabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung berichtet und häufig in klinischen Studien bei Kombinationstherapie mit den Retardtabletten.

*** Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson können während der anfänglichen Aufdosierung von Ropinirol Dyskinesien auftreten. In klinischen Prüfungen wurde gezeigt, dass eine Dosisreduktion von Levodopa Dyskinesien vermindern kann (siehe Abschnitt 4.2).

**** Übelkeit wurde sehr häufig in klinischen Studien bei Kombinationstherapie mit den Filmtabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung berichtet und häufig in klinischen Studien bei Kombinationstherapie mit den Retardtabletten.

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

nisch 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 Tagebucheintragungen 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 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 Parkinsonpatienten, 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

Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) vergleichbar.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist gering (10 % bis 40 %). Wie aufgrund seiner hohen Lipophilität 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 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 anzunehmen, dass die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft (einschließlich einer verminderten CYP1A2-Aktivität) allmählich zu einer erhöhten systemischen Exposition der Mutter mit Ropinirol führen (siehe auch Abschnitt 4.6).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

In Fertilitätsstudien an weiblichen Ratten wurden Auswirkungen auf die Implantation beobachtet, die durch die prolaktinsenkende Wirkung von Ropinirol bedingt sind. Es ist darauf hinzuweisen, dass Prolaktin für die Implantation beim Menschen nicht essentiell ist.

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 (die mittlere AUC bei Ratten entspricht ungefähr dem Doppelten der höchsten AUC nach Verabreichung der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen (MRHD)), in einer Zunahme von fötalen Todesfällen bei 90 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr dem 3-Fachen der höchsten AUC nach Verabreichung der MRHD) und in Fehlbildungen der Zehen bei Dosen von 150 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr dem 5-Fachen der höchsten AUC nach Verabreichung der MRHD). Bei Dosen von 120 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr dem 4-Fachen der höchsten AUC nach Verabreichung der MRHD) wurden keine teratogenen Wirkungen bei Ratten beobachtet und es gab nach alleiniger Verabreichung von 20 mg/kg (dies entspricht dem 9,5-Fachen der mittleren C_{max} beim Menschen nach Verabreichung der MRHD) bei Kaninchen keinen Hinweis auf eine Beeinflussung der Organogenese. Allerdings führte die Verabreichung von 10 mg/kg Ropinirol (dies entspricht dem 4,8-Fachen der mittleren C_{max} beim Menschen nach Verabreichung der MRHD) in Kombination mit oralem Levodopa bei Kaninchen zu einer höheren Inzidenz und einem höheren Schweregrad von Zehenfehlbildungen als die alleinige Verabreichung von Levodopa.

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 der 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) (Ph. Eur.)
Hypromellose
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Copovidon

Filmüberzug

Ropinirol-neuraxpharm 2 mg Retardtabletten:
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Lactose-Monohydrat
Eisen(III)-oxid (E 172)

Ropinirol-neuraxpharm 3 mg Retardtabletten:
Hypromellose
Macrogol 400
Macrogol 4000
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Carmin (E 120)
Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

Ropinirol-neuraxpharm 4 mg Retardtabletten:
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

Ropinirol-neuraxpharm 8 mg Retardtabletten:
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

HDPE-Flasche: Die Haltbarkeit nach Anbruch beträgt 60 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ropinirol-neuraxpharm ist in weiß-opaken PVC/PCTFE-Aluminium-Blisterpackungen und in weiß-opaken HDPE-Flaschen mit zylindrischen weißen Polypropylen-Verschlusskappen mit drei Sollbruchstellen am Originalitätsverschlussring und mit einem Behälter mit Trockenmittel verfügbar.

Packungsgrößen:

Blisterpackung: 7, 14, 21, 28, 30, 42, 56, 84 und 420 Retardtabletten

HDPE-Flasche: 21, 28, 30, 42, 56 und 84 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld

Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ropinirol-neuraxpharm 2 mg Retardtabletten:
88337.00.00

Ropinirol-neuraxpharm 3 mg Retardtabletten:
88338.00.00

Ropinirol-neuraxpharm 4 mg Retardtabletten:
88339.00.00

Ropinirol-neuraxpharm 8 mg Retardtabletten:
88340.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassungen: 03.04.2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 22.11.2017

10. STAND DER INFORMATION

06/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig