1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ropinirol-neuraxpharm 0,25 mg Filmtabletten

Ropinirol-neuraxpharm 0,5 mg Filmtabletten

Ropinirol-neuraxpharm 1 mg Filmtabletten

Ropinirol-neuraxpharm 2 mg Filmtabletten

Ropinirol-neuraxpharm 3 mg Filmtabletten

Ropinirol-neuraxpharm 4 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ropinirol-neuraxpharm 0,25 mg

Eine Filmtablette enthält 0,285 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 0,25 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 101,85 mg Lactose.

Ropinirol-neuraxpharm 0,5 mg

Eine Filmtablette enthält 0,57 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 0,5 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 101,58 mg Lactose.

Ropinirol-neuraxpharm 1 mg

Eine Filmtablette enthält 1,14 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 1 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 101,04 mg Lactose.

Ropinirol-neuraxpharm 2 mg

Eine Filmtablette enthält 2,28 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 2 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 99,96 mg Lactose.

Ropinirol-neuraxpharm 3 mg

Eine Filmtablette enthält 3,42 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 3 mg Ropinirol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 98,88 mg Lactose und 0,028 mg Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110).

Ropinirol-neuraxpharm 4 mg

Eine Filmtablette enthält 4,56 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 4 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Filmtablette enthält 97,79 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Ropinirol-neuraxpharm 0,25 mg

Weiße, runde Filmtablette.

Ropinirol-neuraxpharm 0,5 mg

Gelbe, runde Filmtabletten.

Ropinirol-neuraxpharm 1 mg

Grüne, runde Filmtabletten.

Ropinirol-neuraxpharm 2 mg

Pinkfarbene, runde Filmtabletten.

Ropinirol-neuraxpharm 3 mg

Violette, runde Filmtabletten.

Ropinirol-neuraxpharm 4 mg

Braune, runde Filmtabletten.

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).
- Zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Parkinson Erkrankung

Erwachsene

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

Ropinirol-neuraxpharm sollte dreimal täglich eingenommen werden. Um die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern, sollte die Einnahme vorzugsweise mit den Mahlzeiten erfolgen.

Therapiebeginn:

Die Initialdosis von Ropinirol sollte während der ersten Woche 0,25 mg dreimal täglich betragen. Danach kann die Ropinirol-Dosis nach folgendem Schema in dreimal täglich 0,25 mg-Schritten erhöht werden:

Siehe Tabelle 1 unten auf dieser Seite.

Therapieschema:

Nach der anfänglichen Aufdosierung kann die Dosis wöchentlich um 0,5 bis 1 mg Ropinirol dreimal täglich (1,5 bis 3 mg/Tag) gesteigert werden.

Ein Ansprechen auf die Behandlung kann bei einer Dosierung von 3 bis 9 mg Ropinirol/Tag erwartet werden. Wenn nach der anfänglichen Aufdosierung, wie oben beschrieben, keine ausreichende Kontrolle der Symptome erzielt oder aufrechterhalten werden kann, ist eine Steigerung der Ropinirol-Dosis auf maximal 24 mg/Tag zulässig.

Dosierungen von mehr als 24 mg Ropinirol/Tag wurden klinisch nicht untersucht.

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

Wenn Ropinirol-neuraxpharm als Adjuvans zur Levodopa-Therapie verabreicht wird, kann die gleichzeitig verabreichte Levodopa-Dosis entsprechend des symptomatischen Ansprechens schrittweise reduziert werden. In klinischen Studien wurde die Levodopa-Dosis bei Patienten, die mit Ropinirol als Adjuvans behandelt wurden, um etwa 20 % schrittweise reduziert. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson, unter Behandlung mit Ropinirol in Kombination mit Levodopa, können während der anfänglichen Aufdosierung von Ropinirol Dyskinesien auftreten. In klinischen Prüfungen wurde gezeigt, dass eine Dosisreduktion von Levodopa Dyskinesien vermindern kann (siehe Abschnitt 4.8).

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).

Restless-Legs-Syndrom

Erwachsene

Eine individuelle Einstellung der Dosis unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit wird empfohlen. Ropinirol sollte kurz vor dem Zubettgehen eingenommen werden, kann jedoch auch bis zu drei Stunden vorher eingenommen werden. Ropinirol kann zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern.

Therapiebeginn (Woche 1):

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt an den ersten beiden Tagen 0,25 mg Ropinirol einmal täglich (Einnahme wie oben beschrieben). Wenn diese Dosis gut vertragen wird, sollte die Dosis für die restlichen fünf Tage der ersten Woche auf 0,5 mg einmal täglich erhöht werden.

Therapieschema (ab der zweiten Woche):

Nach Therapiebeginn sollte die tägliche Dosis erhöht werden, bis eine optimale Wirkung erreicht wird. In klinischen Studien betrug die durchschnittliche Dosis bei

Tabelle 1: Dosierung bei Therapiebeginn (bei Parkinson-Erkrankung)

	Woche 1	*Woche 2*	*Woche 3*	*Woche 4*
Ropinirol-Einzeldosis (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Ropinirol-Gesamtdosis/Tag (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

Tabelle 2: Aufdosierung (bei Restless-Legs-Syndrom)

	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5*	Woche 6*	Woche 7*
Dosis (mg) / einmal täglich	1	1,5	2	2,5	3	4

* Dosis kann bei einigen Patienten notwendig sein, um die optimale Wirkung zu erreichen.

Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom 2 mg einmal täglich.

Die Dosis kann in Woche 2 bis zu 1 mg einmal täglich erhöht werden. Die Dosis kann dann über die folgenden zwei Wochen um 0,5 mg pro Woche bis zu einer Dosis von 2 mg einmal täglich erhöht werden. Bei einigen Patienten kann es notwendig sein, die Dosis schrittweise bis zu einer Höchstdosis von 4 mg einmal täglich zu erhöhen, um eine optimale Wirkung zu erreichen. In klinischen Studien wurde die Dosis jede Woche um 0,5 mg bis auf eine Dosis von 3 mg einmal täglich erhöht, anschließend wurde die Dosis um 1 mg auf die Höchstdosis von 4 mg einmal täglich erhöht, wie in Tabelle 2 (siehe oben) dargestellt.

Dosen über 4 mg einmal täglich wurden bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom (RLS) nicht untersucht.

Die Wirksamkeit der Behandlung mit Ropinirol ist für eine Behandlungsdauer von mehr als 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1) nicht gezeigt worden. Das Ansprechen des Patienten auf Ropinirol sollte nach 12 Wochen Behandlung bewertet und die Notwendigkeit der Weiterbehandlung geprüft werden. Wenn die Behandlung für mehr als nur einige wenige Tage unterbrochen wurde, sollte eine erneute Einstellung auf die Behandlung nach dem oben genannten Aufdosierungsschema erfolgen.

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 täglichen Dosis über einen Zeitraum von einer Woche schrittweise abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Generelle Informationen für beide Indikationen

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Ropinirol-neuraxpharm bei Kindern 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 Überwachung der Verträglichkeit individuell bis zur optimalen klinischen Antwort eingestellt 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.

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

Niereninsuffizienz bei Parkinson Erkrankung:

Eine Studie zur Anwendung von Ropinirol 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 ist dreimal täglich 0,25 mg. Weitere Dosissteigerungen sollten auf Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren. Die empfohlene Maximaldosierung von Ropinirol ist 18 mg/Tag bei Patienten, die eine regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten. Zusätzliche Dosen nach Hämodialyse sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz bei Restless-Legs-Syndrom:

Eine Studie zur Anwendung von Ropinirol 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 ist einmal täglich 0,25 mg. Weitere Dosissteigerungen sollten auf Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren. Die empfohlene Maximaldosierung von Ropinirol ist 3 mg/Tag bei Patienten, die eine regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten. Zusätzliche Dosen nach Hämodialyse sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Ropinirol wurde mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, vor allem bei Patienten mit Morbus Parkinson. Gelegentlich wurde über plötzliches Einschlafen bei Alltagsaktivitäten berichtet. In einigen Fällen traten solche Episoden ohne vorherige Warnzeichen oder unbewusst auf. Beim Restless-Legs-Syndrom tritt dieses Phänomen sehr selten auf. Die Patienten müssen hierüber informiert und darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie während der Behandlung mit Ropinirol-neuraxpharm ein Kraftfahrzeug führen oder eine Maschine bedienen.

Patienten, bei denen übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz) und/oder plötzliches Einschlafen aufgetreten ist, dürfen kein Kraftfahrzeug führen oder eine Maschine bedienen. Es sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Arzneimittels 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).

Bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (insbesondere Koronarinsuffizienz) wird vor allem zu 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 bzw. Restless-Legs-Syndrom 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.

Zusätzlich ist bei der Behandlung des Restless-Legs-Syndroms zu beachten

Ropinirol sollte nicht zur Behandlung von Neuroleptika-bedingter Akathisie, Tasikinesie (Neuroleptika-induzierte, zwanghafte Neigung, umher zu gehen) oder sekundärem Restless-Legs-Syndrom (das z. B. durch eine Nierenfunktionsstörung, eine Eisenmangel-Anämie oder eine Schwangerschaft verursacht sein kann) angewendet werden.

Eine paradoxe Verschlechterung der Symptome des Restless-Legs-Syndroms in Form von Augmentation (entweder zeitliche Vorverlagerung der Beschwerden im Tagesverlauf, erhöhte Intensität oder Ausbreitung der Symptome auf vorher nicht betroffene Gliedmaßen) oder frühmorgendlichem Reboundphänomen (Wiedereinsetzen der Symptome in den frühen Morgenstunden) ist während der Behandlung mit Ropinirol beobachtet worden. Wenn dieser Fall auftritt, sollte überdacht werden, ob die Behandlung mit Ropinirol angemessen ist, und es sollte eine Dosisanpassung oder ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Diese Arzneimittel enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ropinirol-neuraxpharm Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ropinirol und Domperidon (einem Arzneistoff zur Behandlung von Erbrechen und Übelkeit) beobachtet, die eine Dosisanpassung bei einem der Präparate erfordern würde. Domperidon antagonisiert peripher die dopaminergen Wirkungen von Ropinirol und passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke. Daher könnte es als Antiemetikum bei Patienten, die mit zentral wirksamen Dopaminagonisten behandelt werden, von Nutzen sein.

Neuroleptika und andere zentralwirksame 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 hoch dosiertem Östrogen 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 Ropinirol-Dosierung von dreimal täglich 2 mg Ropinirol) bei Patienten mit Morbus Parkinson zeigte, dass bei gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin die C_{max}- und AUC-Werte von Ropinirol um 60 % bzw. 84 % erhöht waren. Daraus ergibt sich ein potenzielles Risiko für Nebenwirkungen. Daher muss gegebenenfalls bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, deren Dosis angepasst werden, wenn die Patienten zusätzlich Arzneimittel erhalten, die CYP1A2 hemmen, z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin. Dies gilt auch, wenn diese Arzneimittel wieder abgesetzt werden.

Auf der Grundlage von In-vitro-Daten ist das Potenzial von Ropinirol gering, in therapeutischen Dosen das Cytochrom P450 zu hemmen. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Ropinirol die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln über einen Cytochrom P450-Mechanismus beeinflusst.

Eine Pharmakokinetik-Studie bei Patienten mit Morbus Parkinson zu Interaktionen zwischen Ropinirol (in einer Dosierung von dreimal täglich 2 mg) 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 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 bei stillenden Müttern nicht 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 aussetzt oder in Lebensgefahr bringen kann (z. B. eine Maschine bedienen). Dies gilt so lange, bis solche wiederkehrenden plötzlichen Einschlaf-Episoden und übermäßige Schläfrigkeit nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Arzneimittel-Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet. Die Häufigkeiten, die anhand der Daten aus klinischen Studien und als Überschreitung der Häufigkeit im Vergleich zu Placebo ermittelt wurden, 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 3: Nebenwirkungen aus den klinischen 12-Wochen-Studien zu RLS (Ropinirol n = 309, Placebo n = 307)

Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Nervosität
Gelegentlich	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Synkope, übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz), Schwindel (einschließlich Vertigo)
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie, Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit
Häufig	Schmerzen im Abdomen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit

Tabelle 4: Nebenwirkungen aus anderen klinischen Studien zu RLS

Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Augmentation, frühmorgendliches Reboundphänomen (siehe Abschnitt 4.4))

Tabelle 5: Nebenwirkungen aus klinischen Studien zur Parkinson-Erkrankung mit Dosen bis zu 24 mg Ropinirol pro Tag

Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Halluzinationen, Verwirrtheit
Gelegentlich	Gesteigerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Synkope, Dyskinesie, übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Schmerzen im Abdomen, Sodbrennen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Peripheres Ödem (einschließlich Beinödem)

Nebenwirkungen bei Parkinson Erkrankung

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Es ist aufgeführt, ob diese Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen mit Ropinirol als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa auftraten.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Immunsystems:

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz)

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Halluzinationen

Gelegentlich: psychotische Reaktionen (andere als Halluzinationen), einschließlich Delir, Wahnsymptome und paranoide Störungen

Nicht bekannt: Aggression*, dopaminerges Dysregulationssyndrom

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

Impulskontrollstörungen (nicht bekannt): 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).

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Kombinationstherapie auftraten:
Häufig: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)

Häufig: Benommenheit, einschließlich (Dreh-)Schwindel

Gelegentlich: plötzliches Einschlafen, übermäßige Tagesmüdigkeit

Ropinirol ist mit dem Auftreten von übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) verbunden und war gelegentlich verbunden mit übermäßiger Tagesmüdigkeit und Episoden von plötzlichem Einschlafen.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Monotherapie auftraten:
Sehr häufig: Synkope

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Kombinationstherapie auftraten:
Sehr häufig: Dyskinesie. 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).

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: orthostatische Hypotonie, Hypotonie

Orthostatische Hypotonie oder Hypotonie sind in seltenen Fällen von schwerer Ausprägung.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Sodbrennen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Monotherapie auftraten:
Häufig: 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:

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Monotherapie auftraten:
Häufig: Peripheres Ödem (einschließlich Beinödem)

Nicht bekannt: Dopaminagonisten-Absetzsyndrom, einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen

Dopaminagonisten-Absetzsyndrom:

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

Nebenwirkungen beim Restless-Legs-Syndrom

In klinischen Studien zu RLS war Übelkeit die am häufigsten genannte Arzneimittel-Nebenwirkung, diese trat bei ca. 30 % der Patienten auf. Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt und traten zu Beginn der Behandlung oder mit Steigerung der Dosis auf. Wenige Patienten brachen die klinischen Studien aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Schluckauf

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Nicht bekannt: spontane Peniserektion

Tabelle 3 (siehe auf Seite 4) zeigt die Arzneimittel-Nebenwirkungen, die für Ropinirol in den 12-Wochen-Studien berichtet wurden und die im Vergleich zu Placebo um mindestens 1 % häufiger auftraten oder die gelegentlich berichtet wurden, aber bekanntermaßen mit Ropinirol in Verbindung stehen.

Vorgehen bei Nebenwirkungen

Wenn Patienten unter signifikanten Nebenwirkungen leiden, sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden. Wenn die Nebenwirkungen nachlassen, kann erneut schrittweise höher dosiert werden. Arzneimittel gegen Übelkeit, die nicht zu den zentral wirksamen Dopaminantagonisten gehören, wie z. B. Domperidon, können bei Bedarf angewendet werden.

Weitere Erfahrungen mit Ropinirol

Ropinirol ist auch zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung angezeigt. Die in Tabelle 5 (siehe auf Seite 4) aufgeführten Arzneimittel-Nebenwirkungen wurden von Patienten mit Parkinson-Erkrankung unter Mono- oder Zusatztherapie mit Ropinirol in Dosen bis zu 24 mg pro Tag und häufiger im Vergleich zu Placebo berichtet.

Berichte nach Markteinführung

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz).

Es wurden psychotische Reaktionen (andere als Halluzinationen), einschließlich Delir, Wahnsymptome und paranoide Störungen berichtet.

Aggression* (Häufigkeit nicht bekannt).

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

Psychiatrische Erkrankungen: dopaminerges Dysregulationssyndrom (Häufigkeit nicht bekannt).

Impulskontrollstörungen (Häufigkeit nicht bekannt): 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).

Dopaminagonisten-Absetzsyndrom (Häufigkeit nicht bekannt) einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen. Nicht-motorische Nebenwirkungen können bei Ausschleichen oder Absetzen von Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Morbus Parkinson ist Ropinirol mit dem Auftreten von übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) verbunden und war gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) verbunden mit übermäßiger Tagesmüdigkeit und Episoden von plötzlichem Einschlafen. Beim Restless-Legs-Syndrom tritt dieses Phänomen jedoch sehr selten (< 1/10.000) auf.

Unter Therapie mit Ropinirol wurde gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) über orthostatische Hypotonie oder Hypotonie berichtet. Diese Nebenwirkungen waren in seltenen Fällen schwer.

Sehr selten (< 1/10.000) wurde über hepatische Reaktionen, hauptsächlich über einen Anstieg der Leberenzyme, berichtet.

Ropinirol-neuraxpharm 3 mg Filmtabletten enthalten den Farbstoff Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110). Dieser Farbstoff 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 stehen in Zusammenhang mit der dopaminergen Wirkung des Arzneistoffes. 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: Dopaminerge Mittel; Dopaminagonisten

ATC-Code: N04BC04

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

Parkinson Erkrankung

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.

Restless-Legs-Syndrom, klinische Wirksamkeit

Ropinirol-neuraxpharm sollte nur Patienten mit mittelschwerem bis schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom verordnet werden. Das mittelschwere bis schwere idiopathische Restless-Legs-Syndrom liegt üblicherweise bei RLS-Patienten dann vor, wenn sie an Schlafstörungen oder an starken Missempfindungen in den Gliedmaßen leiden.

In den vier 12-wöchigen Studien zur Wirksamkeit wurden Patienten mit Restless-Legs-Syndrom randomisiert der Ropinirol- oder Placebo-Gruppe zugeordnet und die Veränderungen auf der IRLS-Skala in Woche 12 mit den Ausgangswerten verglichen. Die durchschnittliche Dosis Ropinirol betrug bei den mittelschweren bis schweren Fällen 2,0 mg pro Tag. In einer kombinierten Analyse von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom aus den vier 12-wöchigen Studien betrug der adjustierte Behandlungsunterschied gegenüber dem Ausgangswert auf der IRLS-Gesamtskala in Woche 12 bei der Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)-Intention-To-Treat-Population -4,0 Punkte (95 % KI -5,6; -2,4; $p < 0,0001$; Ausgangswerte und durchschnittliche LOCF IRLS Punktzahl in Woche 12: Ropinirol 28,4 bzw. 13,5 und Placebo 28,2 bzw. 17,4).

Eine 12-wöchige placebokontrollierte Polysomnographie-Studie bei RLS-Patienten untersuchte die Wirkung einer Behandlung mit Ropinirol auf die periodischen Beinbewegungen (Periodic Leg Movements, PLM) während des Schlafes. Ein statistisch signifikanter Unterschied bei den periodischen Beinbewegungen zwischen Ropinirol und Placebo wurde vom Studienbeginn bis Woche 12 beobachtet.

Eine kombinierte Auswertung der Daten von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom aus den vier 12-wöchigen placebokontrollierten Studien zeigte, dass Patienten, die mit Ropinirol behandelt wurden, von signifikanten Verbesserungen der Parameter auf der Schlafskala der Medical Outcome Study im Vergleich zu Placebo berichteten (Skalenwerte von 0 bis 100 außer bei Schlafdauer). Die adjustierten Behandlungsunterschiede zwischen Ropinirol und Placebo betrugen: Schlafstörungen (-15,2 Punkte [95 % KI 19,37; -10,94; $p < 0,0001$]), Schlafdauer (0,7 Stunden [95 % KI 0,49; 0,94; $p < 0,0001$]), Schlafgüte (18,6 Punkte [95 % KI 13,77; 23,45; $p < 0,0001$]) und Tagesmüdigkeit (-7,5 Punkte [95 % KI 10,86; -4,23; $p < 0,0001$]).

Die Wirksamkeit von Ropinirol in der Langzeitbehandlung wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie über 26 Wochen untersucht. Die Gesamtergebnisse waren aufgrund signifikanter Zentrums-Behandlungs-Interaktionen und dem hohen Anteil fehlender Studiendaten schwierig zu interpretieren. Es konnte nach 26 Wochen keine anhaltende Wirksamkeit, verglichen zu Placebo, gezeigt werden.

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 nicht-retardierter Freisetzung) 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 durchschnitt-

lichen 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 ungefähr 50 % (36 - 57 %). Die Resorption von Ropinirol Filmtabletten (mit nichtretardierter Freisetzung) nach oraler Gabe erfolgt rasch, wobei die Plasma-Spitzenkonzentrationen von Ropinirol im Median 1,5 Stunden nach Verabreichung der Dosis erreicht werden. Eine fettreiche Mahlzeit vermindert die Resorption von Ropinirol, gezeigt durch eine Verzögerung der T_{max} im Median um 2,6 Stunden und eine durchschnittliche Verminderung der C_{max} um 25 %.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist gering (10 bis 40 %).

Wie aufgrund seiner hohen Lipophilität zu erwarten, zeigt Ropinirol ein großes Verteilungsvolumen (ungefähr 7 l/kg).

Biotransformation

Die Metabolisierung von Ropinirol erfolgt hauptsächlich durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 und dessen Metabolite werden in erster Linie im 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 Blutkreislauf mit einer durchschnittlichen Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 6 Stunden eliminiert. Über den gesamten therapeutischen Dosisbereich ist bei Steigerung der Dosis ungefähr eine proportionale Zunahme der systemischen Bioverfügbarkeit (C_{max} und AUC) von Ropinirol zu beobachten. Nach einmaliger und wiederholter Gabe ist keine Änderung in der oralen Clearance von Ropinirol beobachtet worden. Es haben sich große interindividuelle Unterschiede der pharmakokinetischen Kenngrößen gezeigt.

Linearität

Die Pharmakokinetik von Ropinirol (C_{max} und AUC) verläuft über den therapeutischen Dosisbereich zwischen 0,25 mg und 4 mg linear, sowohl nach Einmalgabe als auch nach wiederholter Gabe.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten:

Die orale Clearance von Ropinirol ist bei älteren Patienten (65 Jahre oder darüber) verglichen mit jüngeren Patienten um ungefähr 15 % vermindert. Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Niereninsuffizienz:

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min) wurde keine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol beobachtet.

Bei Patienten mit einer 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 Patienten mit RLS begrenzt auf 3 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2). Die empfohlene Maximal-Dosierung bei Parkinson-Patienten ist begrenzt auf 18 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche, untersucht bei Restless-Legs-Syndrom:

Begrenzte pharmakokinetische Daten an Jugendlichen (12 - 17 Jahre, n = 9) zeigten, dass die systemische Aufnahme nach Gabe von Einzeldosen von 0,125 mg und 0,25 mg ähnlich war zu derjenigen, die bei Erwachsenen beobachtet wurde (siehe auch Abschnitt 4.2, Absatz „Kinder und Jugendliche").

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.

Parkinson Erkrankung:

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.

Restless-Legs-Syndrom:

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 15-Fachen 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 25-Fachen der höchsten AUC nach Verabreichung der MRHD) und in Fehlbildungen der Zehen bei Dosen von 150 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr dem 40-Fachen der höchsten AUC nach Verabreichung der MRHD). Bei Dosen von 120 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr dem 30-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 60-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 30-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, möglicherweise 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 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

Parkinson Erkrankung:

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ropinirol den Ionenstrom durch hERG-Kanäle inhibiert. Die IC50 ist 5-mal höher als die erwartete maximale Plasmakonzentration bei Patienten, die mit der höchsten empfohlenen Dosis (24 mg/Tag) behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

Restless-Legs-Syndrom:

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ropinirol den Ionenstrom durch hERG-Kanäle inhibiert. Die IC_{50} ist mindestens 30-mal höher als die erwartete maximale Plasmakonzentration bei Patienten, die mit der höchsten empfohlenen Dosis (4 mg/Tag) behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Polysorbat 80 [pflanzlich]

Ropinirol-neuraxpharm 0,5 mg zusätzlich:
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)

Ropinirol-neuraxpharm 1 mg zusätzlich:
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

Ropinirol-neuraxpharm 2 mg zusätzlich:
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

Ropinirol-neuraxpharm 3 mg zusätzlich:
Carmin (E 120)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Gelborange-S-Aluminiumsalz (E 110)

Ropinirol-neuraxpharm 4 mg zusätzlich:
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen (II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/Aclar/Aluminium-Blisterpackungen:
1 Jahr

HDPE Flaschen:
24 Monate

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen:
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

PVC/Aclar/Aluminium-Blisterpackungen:
Nicht über 25 °C lagern!
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen!

HDPE Flaschen:
Nicht über 30° C lagern!
Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen!

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen:
Nicht über 30° C lagern!
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ropinirol-neuraxpharm 0,25 mg

PVC/Aclar/Aluminium-Blisterpackungen und Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen:
Packungen mit 7, 12, 20, 21, 30, 42, 50, 60, 84, 100 und 200 Filmtabletten
Klinikpackungen mit 210 (10 x 21) und 840 (10 x 84) Filmtabletten (Bündelpackungen)

HDPE Flasche mit kindergesichertem PP-Verschluss:
Packungen mit 7, 12, 20, 21, 30, 42, 50, 60, 84, 100 und 200 Filmtabletten
Klinikpackungen mit 210 (10 x 21) und 840 (10 x 84) Filmtabletten (Bündelpackungen)

Ropinirol-neuraxpharm 0,5 mg / 1 mg / 2 mg

PVC/Aclar/Aluminium-Blisterpackungen und Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen:
Packungen mit 7, 20, 21, 30, 42, 50, 60, 84, 100, 168 und 200 Filmtabletten
Klinikpackungen mit 210 (10 x 21) und 840 (10 x 84) Filmtabletten (Bündelpackungen)

HDPE Flasche mit kindergesichertem PP-Verschluss:
Packungen mit 7, 20, 21, 30, 42, 50, 60, 84, 100, 168 und 200 Filmtabletten
Klinikpackungen mit 210 (10 x 21) und 840 (10 x 84) Filmtabletten (Bündelpackungen)

Ropinirol-neuraxpharm 3 mg / 4 mg

PVC/Aclar/Aluminium-Blisterpackungen und Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen:
Packungen mit 7, 20, 21, 30, 42, 50, 60, 84, 100 und 200 Filmtabletten
Klinikpackungen mit 210 (10 x 21) und 840 (10 x 84) Filmtabletten (Bündelpackungen)

HDPE Flasche mit kindergesichertem PP-Verschluss:
Packungen mit 7, 20, 21, 30, 42, 50, 60, 84, 100 und 200 Filmtabletten
Klinikpackungen mit 210 (10 x 21) und 840 (10 x 84) Filmtabletten (Bündelpackungen)

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 0,25 mg: 68839.00.00
Ropinirol-neuraxpharm 0,5 mg: 68840.00.00
Ropinirol-neuraxpharm 1 mg: 68841.00.00
Ropinirol-neuraxpharm 2 mg: 68842.00.00
Ropinirol-neuraxpharm 3 mg: 68843.00.00
Ropinirol-neuraxpharm 4 mg: 68844.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassungen: 23.10.2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 02.07.2013

10. STAND DER INFORMATION

06/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig