

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ropinirol HEXAL® 2 mg Retardtabletten

Ropinirol HEXAL® 4 mg Retardtabletten

Ropinirol HEXAL® 8 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ropinirol HEXAL 2 mg

Jede Retardtablette enthält 2 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält 156,48 mg Lactose (als Monohydrat).

Ropinirol HEXAL 4 mg

Jede Retardtablette enthält 4 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält 154,32 mg Lactose (als Monohydrat).

Ropinirol HEXAL 8 mg

Jede Retardtablette enthält 8 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält 149,99 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Ropinirol HEXAL 2 mg

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

Ropinirol HEXAL 4 mg

Leicht bräunliche, bikonvexe, ovale Tabletten (Länge: ca. 15,1 mm, Breite: ca. 8,1 mm, Höhe: ca. 6 mm).

Ropinirol HEXAL 8 mg

Rot-braune, bikonvexe, ovale Tabletten (Länge: ca. 15,1 mm, Breite: ca. 8,1 mm, Höhe: ca. 6 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des Morbus Parkinson unter folgenden Gegebenheiten:

- Initialbehandlung als Monotherapie, um den Einsatz von Levodopa hinauszuzögern
- in Kombination mit Levodopa während des Verlaufs der Erkrankung, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen in der therapeutischen Wirkung auftreten („end of dose“- oder „on/off“-Fluktuationen)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Ropinirol HEXAL Retardtabletten sollten 1-mal täglich, jeweils zum ungefähr gleichen Zeitpunkt, eingenommen werden. Die Retardtabletten können entweder mit einer Mahlzeit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen werden und dürfen nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden, da der Filmüberzug die verzögerte Freisetzung sicherstellen soll.

Erwachsene

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

Dosistitration zu Therapiebeginn

Die Initialdosis von Ropinirol-Retardtabletten ist in der 1. Woche 2 mg 1-mal täglich; diese sollte ab der 2. 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 3 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 um 2 mg 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 2-wöchentlichen oder längeren Zeitintervallen die Tagesdosis um 2-4 mg erhöht werden. Die maximale Tagesdosis von Ropinirol-Retardtabletten ist 24 mg.

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

Wenn die Behandlung für 1 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 HEXAL 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 HEXAL 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 1 Woche verringert wird (siehe Abschnitt 4.4). Ein plötzlicher Abbruch einer dopaminergen Behandlung kann zu einer Entwicklung eines malignen neuroleptischen Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Ropinirol-Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) Gesamttagesdosis (mg)	Ropinirol HEXAL Retardtabletten Gesamttagesdosis (mg)
0,75-2,25	2
3-4,5	4

Ropinirol-Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) Gesamttagesdosis (mg)	Ropinirol HEXAL Retardtabletten Gesamttagesdosis (mg)
6	6
7,5-9	8
12	12
15-18	16
21	20
24	24

Nach Umstellung auf Ropinirol HEXAL Retardtabletten kann die Dosis abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden (siehe oben unter „Dosistitration zu Therapiebeginn“ und „Therapieschema“).

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Ropinirol HEXAL 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 zum optimalen klinischen Ansprechen eingestellt werden. Bei 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, sodass eine Dosisanpassung in dieser Patientengruppe nicht erforderlich erscheint.

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 HEXAL ist 1-mal täglich 2 mg. Weitere Dosissteigerungen sollten auf Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren. Die empfohlene Maximaldosierung von Ropinirol HEXAL 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 HEXAL Retardtabletten sollten 1-mal täglich, jeweils zum ungefähr gleichen Zeitpunkt, eingenommen werden. Die Retardtabletten können entweder mit einer Mahlzeit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ropinirol HEXAL Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen werden und dürfen nicht zerkaut, zerkleinert oder geteilt werden, da der Filmüberzug die verzögerte Freisetzung sicherstellen soll.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ohne regelmäßige Hämodialyse-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 während Alltagsaktivitäten berichtet. In einigen Fällen traten solche Episoden ohne vorherige Warnzeichen oder unbewusst auf. Die Patienten müssen hierüber informiert und darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie während der Behandlung mit Ropinirol ein Kraftfahrzeug führen oder eine Maschine bedienen. Patienten, bei denen übermäßige Schläfrigkeit (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 Dopaminagonisten behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

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 HEXAL, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS)

Ropinirol kann ein Dopamin-Dysregulations-Syndrom hervorrufen, das zu einem übermäßigen Gebrauch des Arzneimittels führt. Eine kleine Subgruppe von Parkinson-Patienten leidet unter kognitiven Störungen und Verhaltensstörungen, die direkt auf eine Einnahme zunehmender Arzneimittelmengen entgegen ärztlichem Rat zurückzuführen sind und die weit über den Dosen liegen, die zur Behandlung der motorischen Einschränkungen nötig sind.

Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS)

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

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 HEXAL 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.

Ropinirol HEXAL enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ropinirol und Levodopa oder Domperidon, die eine Dosisanpassung bei diesen Arzneimitteln 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 3-mal 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 potentiellies 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 3-mal 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 die Patientin überwiegt das potentielle Risiko für den Fetus.

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zur humanen Fertilität vor.

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

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

Patienten, bei denen unter Behandlung mit Ropinirol übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz) und/oder plötzliches Einschlafen auftreten bzw. aufgetreten sind, müssen darauf hingewiesen werden, kein Kraftfahrzeug zu führen oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko einer Verletzung aussetzen oder in Lebensgefahr bringen kann (z. B. eine Maschine bedienen). Dies gilt so lange, bis solche wiederkehrenden Episoden und Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Es ist vermerkt, ob diese Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen mit Ropinirol als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Levodopa berichtet wurden.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Anwendung von Ropinirol bei Morbus Parkinson

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen beschrieben, die mit Ropinirol als Monotherapie oder als Kombinationstherapie in Dosen bis zu 24 mg/Tag mit einer höheren Inzidenz als unter Placebo sowie nach Markteinführung bei Patienten mit Morbus Parkinson berichtet wurden.

In klinischen Studien mit Ropinirol Retardtabletten waren die häufigsten Nebenwirkungen übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz) und Übelkeit bei Monotherapie sowie Dyskinesie bei Kombinationstherapie mit Levodopa.

	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	• Aggression* • 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). • Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS)			
Erkrankungen des Nervensystems				
Sehr häufig	übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)		Dyskinesie***	
	Synkope			
Häufig			übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)**	
	plötzliches Einschlafen, Schwindel (einschließlich Drehschwindel)			
Gelegentlich	übermäßige Tagesmüdigkeit			
Gefäßerkrankungen				
Häufig			orthostatische Hypotonie, Hypotonie	
Gelegentlich	orthostatische Hypotonie, Hypotonie			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				
Gelegentlich	Schluckauf			

	bei Monotherapie	bei Kombinationstherapie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit	Übelkeit****
Häufig	Erbrechen, Bauchschmerzen	
	Obstipation, Sodbrennen	
Leber- und Gallenerkrankungen		
Nicht bekannt	hepatische Reaktionen (vor allem Anstieg der Leberenzyme)	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
Nicht bekannt	spontane Peniserektion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Häufig	Beinödem	
	peripheres Ödem	
Nicht bekannt	Dopaminagonisten-Absetzsyndrom einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen*****	

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

** 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 Studien 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.

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung 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 z. B. Neuroleptika oder Metoclopramid, gemildert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminrezeptoragonisten
ATC-Code: N04BC04

Wirkmechanismus

Ropinirol ist ein nicht-ergoliner D₂/D₃-Dopaminagonist, der die Dopamin-Rezeptoren 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, 3-phasige Crossover-Studie in Monotherapie, die mit 161 Patienten im frühen Stadium des Morbus Parkinson durchgeführt wurde, zeigte, dass Ropinirol-Retardtabletten den Ropinirol-Filmdosetten (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-Filmdosetten (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 Dosisenkung).

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 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-Filmdosetten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) 1-mal 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 % (36-57 %). Nach oraler Verabreichung von Ropinirol-Retardtabletten steigen die Plasmakonzentrationen langsam an, wobei C_{max} im Median nach 6-10 Stunden erreicht wird.

In einer Steady-State-Studie an 25 Parkinson Patienten, die Ropinirol-Retardtabletten in einer Dosierung von 12 mg 1-mal 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-Filmdosetten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) vergleichbar.

Verteilung

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

Biotransformation

Ropinirol wird hauptsächlich über den CYP1A2-Metabolismus abgebaut und seine Metaboliten werden in erster Linie im Urin ausgeschieden. Tiermodelle zum Nachweis der dopaminergen Funktion haben ergeben, dass der Hauptmetabolit über höchstens ein Hundertstel der Wirksamkeit von Ropinirol verfügt.

Elimination

Ropinirol wird aus dem systemischen Kreislauf mit einer durchschnittlichen Eliminationshalbwertszeit von etwa 6 Stunden ausgeschieden. Die Zunahme der systemischen Bioverfügbarkeit ($C_{\max}$ und AUC) von Ropinirol ist über den gesamten therapeutischen Dosisbereich etwa proportional. Nach einmaliger oder wiederholter oraler Verabreichung wurde keine Änderung in der renalen Clearance gesehen. Es wurde eine große interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter beobachtet. Nach Verabreichung von Ropinirol-Retardtabletten im Steady State betrug die interindividuelle Variabilität für $C_{\max}$ zwischen 30 % und 55 % und für die AUC lag sie zwischen 40 % und 70 %.

Niereninsuffizienz

Bei 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 % bzw. 60 % vermindert. Deshalb ist die empfohlene Maximaldosierung bei diesen Parkinson-Patienten begrenzt auf 18 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

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

Toxikologie

Das toxikologische Profil wird hauptsächlich durch die pharmakologische Wirkung von Ropinirol bestimmt: Verhaltensänderungen, Hypoprolaktinämie, Blutdruckabfall und Abnahme der Herzfrequenz, Ptosis 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 2-Jahres-Studien 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

- Hypromellose
- Lactose-Monohydrat
- hochdisperses Siliciumdioxid
- Carbomere (4.000-11.000 cP)
- hydriertes Rizinusöl
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

- Hypromellose
- Titandioxid (E 171)
- Macrogol 400
- Eisen(III)-oxid (E 172)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Zusätzlich für Ropinirol HEXAL 4 mg/- 8 mg

- Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Al/PVC//Al-Blisterpackungen

Die Retardtabletten sind in Faltschachteln mit 7, 10, 14, 21, 28, 30, 42, 60, 84 und 90 Retardtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ropinirol HEXAL 2 mg

79917.00.00



Ropinirol HEXAL 4 mg
79918.00.00

Ropinirol HEXAL 8 mg
79919.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen: 03. Februar 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 01. Oktober 2015

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig