Ropinirol Krka 2 mg-Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung
Jede Retardtablette enthält 2 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).
Sonstige Bestandteile:
Jede Retardtablette enthält 156,48 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.
3. Darreichungsform
Retardtablette.
2 mg Retardtabletten: Rosafarbene, biconvexe, ovale Tabletten (Länge: ca. 15,1 mm, Breite: ca. 8,1 mm, Höhe: ca. 6,0 mm).
4 mg Retardtabletten: Hellbraune, biconvexe, ovale Tabletten (Länge: ca. 15,1 mm, Breite: ca. 8,1 mm, Höhe: ca. 6,0 mm).
8 mg Retardtabletten: Braunrote, biconvexe, ovale Tabletten (Länge: ca. 15,1 mm, Breite: ca. 8,1 mm, Höhe: ca. 6,0 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, Art und Dauer der Anwendung
Erwachsene
Eine individuelle Einstellung der Dosis unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit wird empfohlen.
Therapiebeginn
Die Initialdosis von Ropinirol Retardtabletten ist in der ersten Woche 2 mg 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 Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung profitieren.
Therapieschema
Die Patienten sollten auf der niedrigsten Erhaltungs-Dosis 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 (siehe oben) in Betracht gezogen werden.
Wenn Ropinirol Krka Retardtabletten zusätzlich 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 Krka Retardtabletten behandelt wurden, um etwa 30% schrittweise reduziert. Bei fortgeschrittenem Morbus Parkinson können während der Aufdosierung mit Ropinirol Krka Retardtabletten bei einer Kombinationsbehandlung mit Levodopa Dyskinesien auftreten. Wenn dies der Fall ist, so sollte die Levodopa-Dosis reduziert werden.
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.
Umstellung von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Ropinirol Krka Retardtabletten
Patienten können über Nacht von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Ropinirol Krka Retardtabletten umgestellt werden. Die Dosis von Ropinirol Krka Retardtabletten sollte auf der Gesamt-Tagesdosis von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung beruhen, die der Patient eingenommen hat. Die unten stehende Tabelle zeigt die empfohlene Dosis von Ropinirol Krka Retardtabletten für Patienten, die von Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung umgestellt werden:
Umstellung von Ropinirol Tabletttten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung auf Ropinirol Krka Retardtabletten

Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) Gesamt-Tagesdosis (mg)	Ropinirol Krka 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 Krka Retardtabletten kann die Dosis abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung angepasst werden (siehe oben unter „Therapiebeginn" und „Therapieschema").
Ältere Patienten
Die Ropinirol-Clearance ist bei Patienten über 65 Jahren vermindert. Daher sollte jegliche Dosissteigerung schrittweise erfolgen und an das individuelle Ansprechen auf die Therapie angepasst werden. Für sehr betagte Patienten 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.
Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Ropinirol Krka Retardtabletten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird wegen fehlender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.
Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Ropinirol Krka 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 Krka Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen werden und dürfen nicht zerkaut, zerkleinert oder zerteilt werden, da der Überzug die verzögerte Freisetzung bewirkt.

4.3 Gegenanzeigen
– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
– Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min)
– Leberinsuffizienz

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Ropinirol wurde mit übermäßiger Schläfrigkeit 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. 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 und/oder plötzliches Einschlafen aufgetreten ist, dürfen kein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Arzneimittels sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.6. und 4.8).
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 sind regelmäßig auf die Entwicklung von Impulskontrollstörungen zu überwachen. Patienten und deren Betreuer sind darauf hinzuweisen, dass bei Patienten unter Therapie mit Dopamin-Agonisten, und/oder anderen dopaminergen Arzneimitteln wie Ropinirol Krka in Verbindung mit Levodopa verhaltensbezogene Symptome von Impulskontrollstörungen einschließlich Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Kaufsucht, Fressattacken und zwanghaften Essstörungen, auftreten können. Wenn sich solche Symptome entwickeln wird empfohlen die Behandlung zu überprüfen.
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.
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.
Dieses Arzneimittel enthält auch Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses 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 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 Tabletten 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 Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) und Theophyllin, einem Substrat von CYP1A2, zeigte weder eine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol noch der von Theophyllin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Ropinirol bei Schwangeren vor.

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.

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

Es liegen keine Daten zum Einfluss auf die Fertilität beim Menschen vor.

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

Ropinirol Krka hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

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, <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.

Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien bei Morbus Parkinson mit Ropinirol Retardtabletten in Dosen bis zu 24 mg täglich berichtet wurden

	Bei Monotherapie	Bei Kombinationstherapie
Psychiatrische Erkrankungen		
Häufig	Halluzinationen	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)	Dyskinesie
Häufig	Schwindel (einschließlich Drehschwindel)	Übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz), Schwindel (einschließlich Drehschwindel)
Gefäßerkrankungen		
Häufig		Orthostatische Hypotonie, Hypotonie
Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie, Hypotonie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit	
Häufig	Obstipation	Übelkeit, Obstipation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Häufig	Peripheres Ödem	Peripheres Ödem

Zusätzlich zu den oben genannten Nebenwirkungen wurden die folgenden Ereignisse unter Ropinirol Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung aus klinischen Studien bei Patienten mit Morbus Parkinson (in Dosen bis zu 24 mg täglich) und/oder nach Markteinführung berichtet.

	Bei Monotherapie	Bei Kombinationstherapie
Erkrankungen des Immunsystems		
Nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urticaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz)	
Psychiatrische Erkrankungen		
Häufig		Verwirrtheit
Gelegentlich	Psychotische Reaktionen (andere als Halluzinationen), einschließlich Delirium, Wahnsymptome, paranoide Störungen	
Nicht bekannt	Impulskontrollstörungen (pathologischer Spielsucht, Hypersexualität Libidosteigerung, Kaufsucht, Fressattacken und zwanghaften Essstörungen (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Synkope	Übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)
Gelegentlich	Plötzliches Einschlafen, übermäßige Tagesmüdigkeit*	
Gefäßerkrankungen		
Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie oder Hypotonie sind in seltenen Fällen von schwerer Ausprägung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig		Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Sodbrennen, Bauchschmerzen	Sodbrennen
Leber- und Gallenerkrankungen		
Nicht bekannt	Hepatische Reaktionen, vor allem Anstieg der Leberenzyme	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Häufig	Beinödem	

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

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: Antiparkinsonmittel, Dopaminerge Mittel, Dopamin-Agonist

ATC-Code: N04BC04

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

Ropinirol mildert die Symptome eines Dopamin-Mangels, der den Morbus Parkinson charakterisiert, durch Stimulierung der Dopamin-Rezeptoren im Striatum.

Ropinirol bewirkt im Hypothalamus und in der Hypophyse eine Hemmung der Prolaktin-Sekretion.

Klinische Wirksamkeit

Eine 36-wöchige, doppelblinde, drei-phasige Crossover-Studie in Monotherapie, die mit 161 Patienten im frühen Stadium des Morbus Parkinson durchgeführt wurde, zeigte, dass Ropinirol Retardtabletten Ropinirol Tabletten 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 Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung betrug zum Studienendpunkt -0,7 Punkte (95% CI: [-1,51; 0,10], p=0,0842).

Nach Umstellung über Nacht auf eine ähnliche Dosis der alternativen Tablettenformulierung zeigte sich kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil und weniger als 3% der Patienten benötigten eine Dosisanpassung (alle Dosisanpassungen waren Erhöhungen um eine Dosisstufe; kein Patient benötigte eine Dosis-Senkung).

Eine 24-wöchige, doppelblinde, placebo-kontrollierte Parallel-Gruppen Studie mit Ropinirol Retardtabletten bei Patienten mit Morbus Parkinson, deren Symptome nicht optimal mit Levodopa eingestellt waren, zeigte gegenüber Placebo eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit im

primären Endpunkt, der Änderung zum Ausgangswert der „Off"-Zeit im Wachzustand (adjustierter mittlerer Behandlungsunterschied -1,7 Stunden (95% CI: [-2,34; -1,09], p<0,0001). Dies wurde durch sekundäre Wirksamkeitsparameter, der Änderung zum Ausgangswert der Gesamt-„On"-Zeit im Wachzustand (+1,7 Stunden (95% CI: [1,06; 2,33], p<0,0001) und der Gesamt-„On"-Zeit im Wachzustand ohne behindernde Dyskinesien (+1,5 Stunden (95% CI: [0,85; 2,13], p<0,0001), unterstützt. Wichtig ist, dass weder aus den Daten der 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 Tabletten 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 Parkinson Patienten, 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 Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung vergleichbar.

Distribution

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).

Metabolismus

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%.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

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 (dies entspricht ungefähr der doppelten AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis), in einer Zunahme von fötalen 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, Ptose und erhöhter Speichelfluss. Nur bei der Albinoratte wurde in einer Langzeitstudie mit einer Höchstdosis (50 mg/kg/Tag) eine Degeneration der Retina beobachtet, wahrscheinlich in Verbindung mit einer erhöhten Lichtexposition.

Genotoxizität

In der üblichen Untersuchungsreihe von In-vitro- und In-vivo-Tests wurde keine Genotoxizität beobachtet.

Karzinogenität

An Mäusen und Ratten wurden Zweijahresstudien mit Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag durchgeführt. In der Mäusestudie zeigte sich kein Hinweis auf eine karzinogene Wirkung. In der Rattenstudie waren eine Hyperplasie der Leydig-Zellen und Testisadenome als Folge der hypoprolaktinämischen Wirkung von Ropinirol die einzigen substanzbezogenen Läsionen. Diese Läsionen sind als artspezifisches Phänomen anzusehen und stellen kein Risiko für die klinische Anwendung von Ropinirol dar.

Sicherheitspharmakologie

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ropinirol den Ionenstrom durch hERG-Kanäle inhibiert. Die IC_{50} ist 5-mal höher als die erwartete maximale Plasmakonzentration bei Patienten, die mit der höchsten empfohlenen Dosis (24 mg/Tag) behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Hypromellose Typ 2208, Lactose-Monohydrat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Carbomer 4000-11000 mPa.s, Hydriertes Rizinusöl, Magnesiumstearat.

Ropinirol Krka 2 mg Retardtabletten:

Filmüberzug:

Hypromellose Typ 2910, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid, rot (E 172), Eisenoxid, gelb (E 172).

Ropinirol Krka 4 mg und 8 mg Retardtabletten:

Filmüberzug:

Hypromellose Typ 2910, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Eisenoxid, rot (E 172), Eisenoxid, gelb (E 172) , Eisenoxid, schwarz (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungsgrößen:

Die Retardtabletten sind in Faltschachteln mit 10, 21, 28, 30, 42, 60, 84 und 90 Retardtabletten in OPA / Al / PVC // Al –Blistern erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung: Krka, Novo mesto, Slowenien.

8. Zulassungsnummer: 1–29951

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung: 5. Jänner 2011.

10. Stand der Information: Jänner 2013.

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig.