Ropinirol STADA 2 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Retardtablette enthält 2 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

jede Retardtablette enthält 1,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette.

Ropinirol STADA 2 mg Retardtabletten:

Rosafarbene, runde, beidseitig gewölbte 6,8 ± 0,1 mm große Tabletten.

Ropinirol STADA 3 mg Retardtabletten:

Violette, runde, beidseitig gewölbte 8,1 ± 0,1 mm große Tabletten.

Ropinirol STADA 4 mg Retardtabletten:

Hellbraune, ovale, beidseitig gewölbte 12,6 x 6,6 ± 0,1 mm große Tabletten.

Ropinirol STADA 8 mg Retardtabletten:

Rote, ovale, beidseitig gewölbte 19,2 x 10,2 ± 0,2 mm große Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des Morbus Parkinson unter folgenden Gegebenheiten:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Erwachsene

Eine individuelle Einstellung der Dosis unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit wird empfohlen. Ropinirol STADA Retardtabletten sollten 1-mal 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 STADA Retardtabletten müssen im Ganzen eingenommen werden und dürfen nicht zerkaut, zerkleinert oder zerteilt werden.

Therapiebeginn

Die Initialdosis von Ropinirol Retardtabletten ist in der ersten Woche 2 mg 1-mal täglich; diese sollte ab der zweiten Behandlungswoche auf 4 mg 1-mal täglich erhöht werden. Ein Ansprechen auf die Behandlung kann möglicherweise bei einer Dosierung von 4 mg Ropinirol Retardtabletten 1-mal täglich gesehen werden.

Patienten, die die Behandlung mit Ropinirol Retardtabletten 2 mg täglich beginnen und die darunter Nebenwirkungen zeigen, die nicht zumutbar sind, können möglicherweise von einer Umstellung auf eine niedrigere, auf drei gleiche Dosen verteilte Tagesdosis von Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) profitieren.

Therapieschema

Die Patienten sollten auf der niedrigsten Erhaltungsdosis von Ropinirol Retardtabletten, bei der eine ausreichende Kontrolle der Symptome erzielt wird, eingestellt werden.

Wenn keine ausreichende Kontrolle der Symptome bei einer Dosis von 4 mg Ropinirol Retardtabletten 1-mal täglich erzielt oder aufrechterhalten werden kann, so kann in wöchentlichen oder längeren Zeitintervallen die Tagesdosis in 2 mg Schritten bis zu einer Dosis von 8 mg Ropinirol Retardtabletten 1-mal täglich erhöht werden.

Wenn bei einer Dosis von 8 mg Ropinirol Retardtabletten 1-mal täglich immer noch keine ausreichende Kontrolle der Symptome erzielt oder aufrechterhalten werden kann, so kann in zweiwöchentlichen oder längeren Zeitintervallen die Tagesdosis um 2 mg bis 4 mg erhöht werden. Die maximale Tagesdosis von Ropinirol Retardtabletten ist 24 mg.

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

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

Wenn Ropinirol STADA Retardtabletten als Adjuvans zur Levodopa-Therapie gegeben werden, kann es möglich sein, die gleichzeitig gegebene Levodopa-Dosis entsprechend des symptomatischen Ansprechens schrittweise zu reduzieren. In klinischen Studien wurde die Levodopa-Dosis bei Patienten, die gleichzeitig mit Ropinirol Retardtabletten behandelt wurden, um etwa 30% schrittweise reduziert. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson unter Behandlung mit Ropinirol Retardtabletten in Kombination mit Levo-

dopa, können während der anfänglichen Aufdosierung mit Ropinirol Retardtabletten Dyskinesien auftreten. In klinischen Prüfungen wurde gezeigt, dass eine Dosisreduktion von Levodopa Dyskinesien vermindern kann (siehe Abschnitt 4.8).
Bei Umstellung von einem anderen Dopamin-Agonisten auf Ropinirol sind die Hinweise zum Absetzen der Behandlung des Zulassungsinhabers zu beachten, bevor die Ropinirol-Therapie begonnen wird.

Abbruch der Behandlung

Ein abruptes Absetzen der dopaminergen Therapie kann zur Entwicklung eines malignen Neuroleptika-Syndroms führen (siehe Abschnitt 4.4).
Ebenso wie andere Dopamin-Agonisten sollte auch Ropinirol schrittweise abgesetzt werden, indem die Tagesdosis über einen Zeitraum von einer Woche verringert wird.

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

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

Tabelle 1

Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) Tagesgesamtdosis (mg)	Ropinirol STADA Retardtabletten Tagesgesamtdosis (mg)
0,75 - 2,25	2
3 - 4,5	4
6	6
7,5 - 9	8
12	12
15 - 18	16
21	20
24	24

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

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min) wurde keine Veränderung der Ropinirol-Clearance beobachtet, so dass eine Dosisanpassung in dieser Patientengruppe nicht erforderlich erscheint.
Eine Studie zur Anwendung bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (Hämodialyse-Patienten) hat gezeigt, dass bei diesen Patienten die folgende Dosisanpassung erforderlich ist: Die empfohlene Initialdosis von Ropinirol Retardtabletten ist 1-mal täglich 2 mg. Weitere Dosissteigerungen sollten auf Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren. Die empfohlene Maximaldosierung von Ropinirol Retardtabletten ist 18 mg/Tag bei Patienten, die eine regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten. Zusätzliche Dosen nach Hämodialyse sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
Die Anwendung von Ropinirol bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance weniger als 30 ml/min) ohne regelmäßige Hämodialyse-Behandlung ist nicht untersucht worden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 un-

bewusst auf. Die Patienten müssen hierüber informiert und darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie während der Behandlung mit Ropinirol ein Fahrzeug lenken oder eine Maschine bedienen. Patienten, bei denen übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz) und/oder plötzliches Einschlafen aufgetreten ist, dürfen kein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen. Eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Arzneimittels sollte erwogen werden.
Patienten mit schweren psychiatrischen oder psychotischen Störungen oder mit einer Vorgeschichte solcher Störungen sollten nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Dopamin-Agonisten behandelt werden.
Ropinirol kann ein Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS) auslösen, resultierend in übermäßiger Anwendung des Produktes.

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Die Patienten und deren Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass sich Verhaltensauffälligkeiten (Impulskontrollstörungen) einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftem Geldausgeben oder Kaufsucht, Fressattacken und zwanghaften Essstörungen bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten (einschließlich Ropinirol) behandelt werden, entwickeln können. Eine Dosisreduktion bzw. ein schrittweises Absetzen sollten in Erwägung gezogen werden, wenn diese Symptome auftreten. Diese Störungen wurden insbesondere bei hohen Dosen berichtet und waren im Allgemeinen bei Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung reversibel. In einigen Fällen lagen Risikofaktoren, wie zwanghaftes Verhalten in der Vorgeschichte, vor (siehe Abschnitt 4.8).

Malignes Neuroleptika-Syndrom

Bei einem abrupten Absetzen der dopaminergen Therapie wurde über Symptome berichtet, die auf ein malignes Neuroleptika-Syndrom hinweisen. Deshalb wird empfohlen, die Behandlung ausschleichend zu beenden (siehe Abschnitt 4.2).
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 STADA 2 mg und 3 mg Retardtabletten enthalten Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ropinirol STADA 2 mg und 3 mg Retardtabletten nicht einnehmen.
Ropinirol STADA 3 mg und 4 mg Retardtabletten enthalten den Azofarbstoff Gelborange S (E-110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ropinirol und Levodopa oder Domperidon, die eine Dosisanpassung bei einem dieser Arzneimittel erfordern würde.
Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten wie Sulpirid oder Metoclopramid können die Wirksamkeit von Ropinirol herabsetzen; daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel vermieden werden.
Erhöhte Ropinirol-Spiegel im Plasma wurden bei Patientinnen unter Behandlung mit hochdosierten Estrogenen beobachtet. Bei Patientinnen, die bereits unter Hormonsubstitutionstherapie stehen, kann mit der Ropinirol-Behandlung in der üblichen Weise begonnen werden. Wenn jedoch eine Hormonsubstitutionstherapie während der Behandlung mit Ropinirol abgesetzt oder begonnen wird, kann, abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung, eine Dosisanpassung von Ropinirol erforderlich sein.
Ropinirol wird in erster Linie durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert. Eine Pharmakokinetik-Studie (mit einer Dosierung von dreimal täglich 2 mg Ropinirol Filmtabletten [mit sofortiger Wirkstofffreisetzung]) bei Patienten mit Morbus Parkinson zeigte, dass Ciprofloxacin die C_{max}- und AUC-Werte von Ropinirol um 60% bzw. 84% erhöhte. Daraus ergibt sich ein potenzielles Risiko für Nebenwirkungen. Daher muss gegebenenfalls bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, deren Ropinirol-Dosis angepasst werden, wenn sie zusätzlich Arzneimittel erhalten, die CYP1A2 hemmen, z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin. Dies gilt auch, wenn diese Arzneimittel wieder abgesetzt werden.
Eine Pharmakokinetik-Studie bei Patienten mit Morbus Parkinson zu Interaktionen zwischen Ropinirol (in einer Dosierung von dreimal täglich 2 mg Ropinirol Filmtabletten [mit sofortiger Wirkstofffreisetzung]) und Theophyllin, einem Substrat von CYP1A2, zeigte weder eine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol noch der von Theophyllin.
Es ist bekannt, dass Rauchen den CYP1A2-Metabolismus induziert. Daher kann bei Patienten, die während der Behandlung mit Ropinirol mit dem Rauchen anfangen oder aufhören, eine Dosisanpassung erforderlich sein.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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 an-

zuwenden, es sei denn, der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

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

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität beim Menschen vor.

4.7 Auswirkungen 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, müssen darauf hingewiesen werden, kein Fahrzeug zu lenken oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko einer Verletzung aussetzen oder in Lebensgefahr bringen kann (z.B. eine Maschine bedienen). Dies gilt so lange, bis solche wiederkehrenden Episoden und Somnolenz nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

sehr häufig (≥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).

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
Nicht bekannt:	Aggressionen* *Aggression wurde mit psychotischen Reaktionen sowie mit Zwangsstörungen in Verbindung gebracht.	
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig:	Übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)	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).
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 Filmtabletten (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 Delir, Wahnsymptome, paranoide Störungen.	Psychotische Reaktionen (andere als Halluzinationen), einschließlich Delir, Wahnsymptome, paranoide Störungen.
Nicht bekannt:	Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS)	
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig:	Synkope	Übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)
Gelegentlich:	Plötzliches Einschlafen, übermäßige Tagesmüdigkeit	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.	
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	

Impulskontrollstörungen
Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht, Fressattacken und zwanghafte Essstörungen können bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten (einschließlich Ropinirol) behandelt werden, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung
Die Symptome einer Ropinirol-Überdosierung hängen mit der dopaminergen Wirkung des Arzneistoffes zusammen. Diese Symptome können durch entsprechende Behandlung mit Dopaminantagonisten, wie zum Beispiel Neuroleptika oder Metoclopramid, gemildert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopamin-Agonisten
ATC-Code: N04BC04

Wirkmechanismus
Ropinirol ist ein nicht ergoliner D_2/D_3-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 und Sicherheit
Eine 36-wöchige, doppelblinde, drei-phasige Crossover-Studie in Monotherapie, die mit 161 Patienten im frühen Stadium des Morbus Parkinson durchgeführt wurde, zeigte, dass Ropinirol Retardtabletten den Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) im primären Endpunkt, dem Behandlungsunterschied gegenüber dem Ausgangswert im Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Motor-Score, nicht unterlegen waren (bei Definition einer Non-Inferioritätsgrenze von maximal 3 Punkten). Der adjustierte mittle-

re Unterschied zwischen Ropinirol Retardtabletten und Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) betrug zum Studienendpunkt -0,7 Punkte (95% CI: [-1,51; 0,10], p=0,0842).
Nach Umstellung über Nacht auf eine ähnliche Dosis der alternativen Tablettenformulierung zeigte sich kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil und weniger als 3% der Patienten benötigten eine Dosisanpassung (alle Dosisanpassungen waren Erhöhungen um eine Dosisstufe; kein Patient benötigte eine Dosis-Senkung).
Eine 24-wöchige, doppelblinde, placebo-kontrollierte Parallel-Gruppen Studie mit Ropinirol Retardtabletten bei Patienten mit Morbus Parkinson, deren Symptome nicht optimal mit Levodopa eingestellt waren, zeigte gegenüber Placebo eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit im primären Endpunkt, der Änderung zum Ausgangswert der „Off"-Zeit im Wachzustand (adjustierter mittlerer Behandlungsunterschied -1,7 Stunden (95% CI: [-2,34; -1,09], p<0,0001). Dies wurde durch sekundäre Wirksamkeitsparameter, der Änderung zum Ausgangswert der Gesamt-„On"-Zeit im Wachzustand (+1,7 Stunden (95% CI: [1,06; 2,33], p<0,0001) und der Gesamt-„On"-Zeit im Wachzustand ohne behindernde Dyskinesien (+1,5 Stunden (95% CI: [0,85; 2,13], p<0,0001), unterstützt. Wichtig ist, dass weder aus den Daten der Tagebucheintragungen noch aus der UPDRS ein Hinweis auf eine Erhöhung der „On"-Zeit im Wachzustand mit behindernden Dyskinesien zum Ausgangswert vorlag.

Studie zur Wirkung von Ropinirol auf die Repolarisation am Herzen

Eine sorgfältige Studie zur QT-Zeit-Verlängerung, durchgeführt an männlichen und weiblichen gesunden Freiwilligen, die eine Dosis von 0,5, 1, 2 und 4 mg Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) einmal täglich erhielten, zeigte eine maximale Verlängerung des QT-Intervalls bei der 1 mg Dosis um 3,46 Millisekunden (Punktschätzer) verglichen mit Placebo. Die obere Grenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls für den größten durchschnittlichen Wert der QT-Zeit-Verlängerung lag bei weniger als 7,5 Millisekunden. Der Effekt von Ropinirol bei höheren Dosen ist nicht systematisch untersucht worden.
Die verfügbaren klinischen Daten aus einer Studie zur QT-Zeit-Verlängerung weisen bei der Einnahme von Ropinirol-Dosierungen bis zu 4 mg täglich nicht auf ein Risiko zur QT-Zeit-Verlängerung hin. Ein diesbezügliches Risiko kann nicht ausgeschlossen werden, da eine entsprechende Studie zur QT-Zeit-Verlängerung mit Dosierungen bis zu 24 mg täglich nicht durchgeführt wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Ropinirol beträgt etwa 50% (36% bis 57%). Nach oraler Gabe von Ropinirol Retardtabletten steigen die Plasmakonzentrationen langsam an, wobei C_{max} im Median nach 6 bis 10 Stunden erreicht wird.
In einer Steady-State-Studie an 25 Parkinson-Patienten, die Ropinirol Retardtabletten in einer Dosierung von 12 mg einmal täglich eingenommen haben, erhöhte sich durch eine fettreiche Mahlzeit die systemische Bioverfügbarkeit von Ropinirol, und zwar zeigte sich ein durchschnittlicher Anstieg der AUC um 20% und ein durchschnittlicher Anstieg der C_{max} um 44%. Die T_{max} war um 3 Stunden verzögert. Diese Unterschiede scheinen jedoch nicht klinisch relevant zu sein (z.B. erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen).
Die systemische Bioverfügbarkeit von Ropinirol ist bei gleicher Tagesdosis für Ropinirol Retardtabletten und Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) vergleichbar.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist gering (10% bis 40%). Wie aufgrund seiner hohen 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 Gabe wurde keine Änderung in der oralen Clearance gesehen. Es wurde eine große interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter beobachtet. Nach Gabe von Ropinirol Retardtabletten im Steady-State betrug die interindividuelle Variabilität für C_{max} zwischen 30% und 55% und für die AUC lag sie zwischen 40% und 70%.

Nierenfunktionsstörung

Bei Parkinson-Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde keine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol beobachtet.
Bei Patienten mit Nierenerkrankung im Endstadium, die regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten, ist die orale Clearance von Ropinirol um ungefähr 30% vermindert. Die orale Clearance der Metaboliten SKF-104557 und SKF-89124 war ebenso um ungefähr 80% beziehungsweise 60% vermindert. Deshalb ist die empfohlene Maximaldosierung bei diesen Parkinson-Patienten begrenzt auf 18 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität
Die Gabe 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 Gabe der Höchstdosis), in einer Zunahme von fötalen Todesfällen bei 90 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr der 3-fachen AUC beim Menschen nach Gabe der Höchstdosis) und in Fehlbildungen der Zehen bei Dosen von 150 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr der 5-fachen AUC beim Menschen nach Gabe der Höchstdosis). Teratogene Wirkungen wurden bei Ratten bei Dosen von 120 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr der 4-fachen AUC beim Menschen nach Gabe 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.
Sicherheitspharmokologie
In vitro Studien haben gezeigt, dass Ropinirol den Ionenstrom durch hERG-Kanäle inhibiert. Die IC_{50} ist 5-mal höher als die erwartete maximale Plasmakonzentration bei Patienten, die mit der höchsten empfohlenen Dosis (24 mg/Tag) behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B)
Hypromellose
Natriumdodecylsulfat
Copovidon
Magnesiumstearat.
Filmüberzug:
Ropinirol STADA 2 mg Retardtabletten:
Lactose-Monohydrat
Hypromellose (E-464)
Titandioxid (E-171)
Triacetin
Eisenoxid rot (E-172).
Ropinirol STADA 3 mg Retardtabletten:
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E-171)
Hypromellose (E-464)
Macrogol 4000
Macrogol 400
Carminsäure (E-120)
Indigocarmin (E-132)
Gelborange S (E-110)
Ropinirol STADA 4 mg Retardtabletten:
Titandioxid (E-171)
Hypromellose (E-464)
Macrogol 400
Indigocarmin (E-132)
Gelborange S (E-110)
Ropinirol STADA 8 mg Retardtabletten:
Titandioxid (E-171)
Hypromellose (E-464)
Macrogol 400
Eisenoxid rot (E-172)

Eisenoxid schwarz (E-172)
Eisenoxid gelb (E-172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25º C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Ropinirol STADA 2 mg Retardtabletten:
Packungsgrößen:
Blisterpackung: 7, 14, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, 168 Retardtabletten.
HDPE-Flasche: 7, 14, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, 168 Retardtabletten.

Ropinirol STADA 3 mg Retardtabletten:
Packungsgrößen:
Blisterpackung: 28, 84 Retardtabletten.
HDPE-Flasche: 28, 84 Retardtabletten.

Ropinirol STADA 4 mg und 8 mg Retardtabletten:
Packungsgrößen:
Blisterpackung: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, 168 Retardtabletten.
HDPE-Flasche: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100, 120, 168 Retardtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

STADA Arzneimittel GmbH
Muthgasse 36
A-1190 Wien

8. Zulassungsnummer

1–31776

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

24. Jänner 2013.

10. Stand der Information

Mai 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.