

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropinirol Glenmark 5,0 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 5,0 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 67,55 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat und wasserfreie Lactose)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Blaue, kreisförmige, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägter Kante und mit der Prägung ‚259‘ auf der einen Seite und ‚G‘ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Parkinson-Krankheit unter den folgenden Bedingungen:

Als Monotherapie zur initialen Behandlung, um den Einsatz von Levodopa hinauszuzögern.

In Kombination mit Levodopa während des Verlaufs der Krankheit, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder nicht mehr konsistent ist und es zu Schwankungen der therapeutischen Wirkung kommt („End-of-dose“- oder „On-off“-Schwankungen).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Erwachsene

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

Ropinirol Glenmark sollte 3 x täglich eingenommen werden, vorzugsweise mit den Mahlzeiten, um die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern.

Einleitung der Behandlung

Die Initialdosis sollte während der ersten Woche 0,25 mg Ropinirol 3 x täglich betragen. Anschließend kann die Dosis nach folgendem Schema in Schritten von 0,25 mg 3 x täglich erhöht werden:

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

Therapieschema

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

Ein therapeutisches Ansprechen kann bei einer Dosierung von 3 bis 9 mg/Tag erwartet werden. Wenn bei dieser Dosierung nach der oben beschriebenen anfänglichen Dosiseinstellung keine ausreichende Kontrolle der Symptome erzielt oder aufrechterhalten werden kann, ist eine Steigerung der Ropinirol-Dosis auf bis zu 24 mg/Tag zulässig.

Dosierungen von mehr als 24 mg Ropinirol/Tag wurden bisher in klinischen Studien nicht untersucht.

Wird die Behandlung für einen Tag oder länger unterbrochen, sollte eine erneute Dosiseinstellung in Erwägung gezogen werden (siehe oben).

Wenn Ropinirol Glenmark als Adjuvans zur L-Dopa-Therapie verabreicht wird, kann die gleichzeitig verabreichte L-Dopa-Dosis entsprechend dem symptomatischen Ansprechen allmählich reduziert werden. In klinischen Prüfungen wurde die Levodopa-Dosis bei Patienten, denen Ropinirol Glenmark als Adjuvans verabreicht wurde, allmählich um etwa 20% reduziert. Bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit, die Ropinirol in Kombination mit L-Dopa erhielten, können während der anfänglichen Dosiseinstellung von Ropinirol Dyskinesien auftreten. In klinischen Prüfungen wurde gezeigt, dass eine Reduzierung der L-Dopa-Dosis Dyskinesien abschwächen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Umstellung von einem anderen Dopamin-Agonisten auf Ropinirol sind die Absetzrichtlinien des Herstellers zu beachten, bevor die Ropinirol-Therapie begonnen wird.

Ebenso wie andere Dopaminagonisten muss auch Ropinirol durch Verringerung der Anzahl der täglichen Dosen über einen Zeitraum von einer Woche schrittweise abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min) wurde keine Veränderung der Ropinirol-Clearance festgestellt, daher ist bei dieser Patientenpopulation keine Dosisanpassung erforderlich.

Eine Studie der Anwendung von Ropinirol bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Hämodialyse-Patienten) hat gezeigt, dass die Dosis bei diesen Patienten wie folgt angepasst werden muss: Die Anfangsdosis Ropinirol sollte 0,25 mg dreimal täglich betragen. Weitere Dosissteigerungen sollten anhand von Verträglichkeit und Wirksamkeit bemessen werden. Die empfohlene Höchstdosis Ropinirol ist 18 mg/Tag für Patienten, die eine regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten. Nach der Dialyse werden keine zusätzlichen Dosen benötigt (siehe Abschnitt 5.2).

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

Ältere Patienten

Die Clearance von Ropinirol ist bei Patienten über 65 Jahren um ca. 15% vermindert. Obwohl eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist, sollte die Dosis an Ropinirol unter sorgsamer Überwachung der Verträglichkeit individuell zur optimalen klinischen Reaktion titriert werden.

Kinder und Jugendliche

Ropinirol Glenmark wird aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Ropinirol oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile.

Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ohne regelmäßige Hämodialyse-Behandlung.

Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit schweren psychischen oder psychotischen Störungen bzw. einer Anamnese derartiger Störungen sollten nur mit Dopamin-Agonisten behandelt werden, wenn der potenzielle Nutzen die Risiken überwiegt.

Ropinirol wird, insbesondere bei Patienten mit Parkinson-Krankheit, mit Somnolenz und Episoden von plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht. Gelegentlich wurde plötzlichem Einschlafen im normalen Tagesablauf, in manchen Fällen ohne vorherige Warnzeichen berichtet. Die Patienten müssen über dieses Phänomen informiert werden und angehalten werden, während der Behandlung mit Ropinirol nur mit Vorsicht ein Fahrzeug zu führen oder Maschinen zu bedienen. Patienten, bei denen Somnolenz und/oder eine Episode von plötzlichem Einschlafen aufgetreten ist, müssen vom Führen von Fahrzeugen und vom Bedienen von Maschinen absehen. Zudem kann ein Herabsetzen der Dosis bzw. ein Absetzen des Arzneimittels in Betracht gezogen werden.

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.

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, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Impulskontrollstörungen wurden insbesondere bei hohen Dosierungen berichtet und waren in der Regel nach Verringerung der Dosis oder Absetzen der Behandlung reversibel. Bei einigen dieser Fälle lagen Risikofaktoren vor, wie etwa Zwangsverhalten in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.8).

Aufgrund des Hypotonierisikos wird bei Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen (insbesondere Koronarinsuffizienz) vor allem zu Beginn der Behandlung die Überwachung des Blutdrucks empfohlen.

Malignes neuroleptisches Syndrom

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

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Neuroleptika und andere auf das Zentralnervensystem wirkende Dopamin-Agonisten, wie etwa Sulpirid oder Metoclopramid, können die Wirksamkeit von Ropinirol mindern. Daher ist die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Ropinirol zu vermeiden.

Es besteht keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ropinirol und L-Dopa oder Domperidon, die eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel erforderlich machen würde. Domperidon antagonisiert peripher die dopaminergen Wirkungen von Ropinirol und passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke. Daher kann es als Antiemetikum bei Patienten, die mit zentral wirksamen Dopaminagonisten behandelt werden, von Nutzen sein.

Ropinirol wird vorwiegend durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP1A2 metabolisiert. Eine pharmakokinetische Studie (bei der eine Ropinirol-Dosis von 2 mg 3 x täglich

bei Parkinson-Patienten untersucht wurde) zeigte, dass Ciprofloxacin zu einer Steigerung des C_{max} und der AUC von Ropinirol um 60% bzw. 84% führte, wobei ein potenzielles Risiko von Nebenwirkungen bestand. Daher muss bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, die Ropinirol-Dosis eventuell angepasst werden, wenn Arzneimittel, die bekannterweise CYP1A2 hemmen, wie z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin, eingeführt oder abgesetzt werden.

Eine pharmakokinetische Wechselwirkungsstudie von Ropinirol bei Parkinson-Patienten (in einer Dosis von 2 mg 3 x täglich) und Theophyllin, einem Substrat von CYP1A2, zeigte keine Änderungen der Pharmakokinetik von Ropinirol oder Theophyllin.

Bei Patienten, die mit hohen Östrogendosen behandelt wurden, wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Ropinirol beobachtet. Bei Patienten, die bereits mit Hormonersatztherapie (HET) behandelt werden, kann die Ropinirol-Behandlung in der üblichen Weise eingeleitet werden. Sollte allerdings die HET während der Behandlung mit Ropinirol abgebrochen oder eingeleitet werden, könnte entsprechend der klinischen Reaktion eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Es ist bekannt, dass Rauchen den CYP1A2-Stoffwechsel induziert, und daher könnte eine Dosisanpassung erforderlich sein, wenn Patienten während der Behandlung mit Ropinirol das Rauchen aufgeben oder zu rauchen anfangen.

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 ausreichenden Daten zur Verwendung von Ropinirol in der Schwangerschaft vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da das potenzielle Risiko für den Menschen nicht bekannt ist, wird empfohlen, Ropinirol in der Schwangerschaft nur dann anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Stillzeit

Ropinirol sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden, da es die Milchbildung hemmen kann.

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

Patienten, die mit Ropinirol behandelt werden und bei denen es zu Somnolenz und/oder Episoden von plötzlichem Einschlafen kommt, müssen angewiesen werden, vom Führen eines Kraftfahrzeugs oder von Tätigkeiten abzusehen, bei denen die beeinträchtigte Wachsamkeit sie selbst oder andere Personen einem Risiko von schweren Verletzungen oder des Todes aussetzen könnte (z. B. beim Bedienen von Maschinen), bis wiederkehrende Einschlafepisoden und Somnolenz abgeklungen sind (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle nach Systemorganklassen und der MedDRA Häufigkeitskonvention aufgelistet:

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 (kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

Systemorganklasse Ropinirol	Parkinson-Krankheit als Monotherapie	Parkinson-Krankheit als Adjuvantstherapie zu Levodopa
Erkrankungen des Immunsystems		
Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Pruritus)	nicht bekannt	nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	sehr häufig	sehr häufig
Sodbrennen	häufig	häufig
Erbrechen ¹	häufig	häufig
Bauchschmerzen ¹	häufig	häufig
Leber- und Gallenerkrankungen		
Leberreaktionen, vorwiegend erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST)	nicht bekannt	nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		
Verwirrtheit ¹	häufig	häufig
Halluzinationen ¹	häufig	häufig
Somnolenz	sehr häufig	sehr häufig
übermäßige Somnolenz tagsüber	gelegentlich	gelegentlich
plötzliches Einschlafen	gelegentlich	gelegentlich

Systemorganklasse Ropinirol	Parkinson-Krankheit als Monotherapie	Parkinson-Krankheit als Adjuvantstherapie zu Levodopa
psychotische Reaktionen (außer Halluzinationen) einschließlich Delirium, Wahnvorstellungen, Paranoia	gelegentlich	gelegentlich
Schwindel (einschließlich Vertigo)	häufig	häufig
Libidosteigerung ¹	gelegentlich	gelegentlich
Aggression ²	nicht bekannt	nicht bekannt
Dopamin-Fehlregulations-Syndrom ³	nicht bekannt	nicht bekannt
Impulskontrollstörungen ³	nicht bekannt	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems		
Dyskinesie ^{1, 4}	sehr häufig	sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
periphere Ödeme (einschließlich Beinödemen) ¹	häufig	häufig
Dopaminagonisten-Absetzsyndrom, einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen	nicht bekannt	nicht bekannt
Gefäßerkrankungen		
orthostatische Hypotonie, Hypotonie ⁵	gelegentlich	gelegentlich
Synkope ¹	sehr häufig	sehr häufig

¹ Parkinson-Krankheit mit Ropinirol Monotherapie und Adjuvantstherapie mit Dosen bis 24 mg/ Tag

² war mit psychotischen Reaktionen sowie mit Zwangssymptomen assoziiert

³ 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)

⁴ Bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit können während der anfänglichen Dosiseinstellung von Ropinirol Dyskinesien auftreten. In klinischen Prüfungen wurde gezeigt, dass eine Reduzierung der Levodopa-Dosis Dyskinesien abschwächen kann (siehe Abschnitt 4.2)

⁵ Orthostatische Hypotonie oder Hypotonie sind selten schwerwiegend

Dopaminagonisten-Absetzsyndrom

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

Vorgehen bei Nebenwirkungen

Wenn bei Patienten signifikante Nebenwirkungen auftreten, sollte eine Dosisreduzierung in Erwägung gezogen werden. Falls die Nebenwirkung abklingt, kann die allmähliche Dosiserhöhung wieder begonnen werden. Bei Bedarf können Antiemetika, die keine auf das Zentralnervensystem wirkenden Dopamin-Agonisten sind, wie etwa Domperidon, verwendet werden.

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 Arzneimittels. Diese Symptome können durch eine angemessene Behandlung mit Dopamin-Antagonisten, wie etwa Neuroleptika oder Metoclopramid, gelindert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminerge Substanzen, Dopaminagonisten
ATC-Code: N04BC04

Wirkmechanismus

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

Ropinirol wirkt dem Dopaminmangel, der die Parkinson-Krankheit charakterisiert, durch Stimulierung der Dopaminrezeptoren im Striatum entgegen.

Ropinirol verursacht durch seine Wirkung im Hypothalamus und in der Hypophyse eine Hemmung der Prolaktinsekretion.

Studie zur Wirkung von Ropinirol auf die kardiale Repolarisation

Eine umfassende QT-Studie an männlichen und weiblichen gesunden, freiwilligen Probanden, die einmal täglich Dosen von 0,5, 1, 2 und 4 mg Ropinirol-Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreigabe) erhielten, zeigte einen maximalen Anstieg der Dauer des QT-Intervalls von 3,46 Millisekunden (Punktschätzung) für die 1-mg-Dosis gegenüber Placebo.

Die obere Grenze des einseitigen 95%-Vertrauensintervalls für die größte durchschnittliche Wirkung betrug unter 7,5 Millisekunden. Die Wirkung von Ropinirol in höheren Dosen wurde bisher nicht systematisch beurteilt.

Die verfügbaren klinischen Daten aus einer umfassenden QT-Studie weisen nicht darauf hin, dass bei Ropinirol-Dosierungen von bis zu 4 mg/Tag das Risiko einer QT-Verlängerung besteht. Das Risiko einer QT-Verlängerung kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, da noch keine umfassende QT-Studie mit Dosierungen von bis zu 24 mg/Tag durchgeführt wurde.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Ropinirol beträgt etwa 50% (36% bis 57%). Nach der oralen Einnahme wird die Ropinirol-Filmtablette (sofortige Freisetzung) rasch resorbiert; Spitzenkonzentrationen werden im Mittel 1,5 Stunden nach Verabreichung der Dosis erreicht.

Bei Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit sinkt die Ropinirol-Resorptionsrate; dies wird belegt durch eine Verzögerung des medianen T_{max} -Wertes um 2,6 Stunden und eine durchschnittliche Senkung des C_{max} -Wertes um 25%.

Verteilung

In Übereinstimmung mit seiner hohen Lipophilie weist Ropinirol ein großes Verteilungsvolumen auf (ca. 7 l/kg). Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist niedrig (10 bis 40%).

Biotransformation

Die Metabolisierung von Ropinirol erfolgt hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP1A2, und seine Metaboliten werden hauptsächlich im Urin ausgeschieden. Tiermodelle zur Untersuchung der dopaminergen Funktion haben ergeben, dass der Hauptmetabolit über höchstens ein Hundertstel der Wirksamkeit von Ropinirol verfügt.

Elimination

Bei der Ausscheidung aus dem Körperkreislauf hat Ropinirol eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 6 Stunden. Die Zunahme der systemischen Exposition (C_{max} und AUC) gegenüber Ropinirol ist über den therapeutischen Dosierungsbereich ungefähr proportional. Nach einmaliger und wiederholter oraler Verabreichung ist keine Änderung der oralen Clearance von Ropinirol zu beobachten. Es sind große interindividuelle Schwankungen hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter zu beobachten.

Nierenfunktionsstörung

Bei Parkinson-Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde keine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol beobachtet.

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, die regelmäßig Hämodialyse-Behandlung erhalten, ist die orale Clearance von Ropinirol um ca. 30% reduziert. Auch die orale Clearance der Metaboliten SKF-104557 und SKF-89124 war um etwa 80% beziehungsweise 60%, reduziert. Daher ist die empfohlene Höchstdosis Ropinirol auf 18 mg/Tag für Parkinson-Patienten begrenzt (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität

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

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 bei der höchsten Dosis (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.

Kanzerogenität

An Mäusen und Ratten wurden Zweijahresstudien mit Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag durchgeführt. In der Mausstudie zeigte sich keine karzinogene Wirkung. Bei der Ratte waren als einzige Arzneimittel bezogene Läsionen eine Hyperplasie der Leydig-Zellen und Hodenadenome als Folge der hypoprolaktinämischen Wirkung von Ropinirol zu beobachten. Diese Läsionen sind als artspezifisches Phänomen zu betrachten und stellen kein Risiko für die klinische Anwendung von Ropinirol dar.

Sicherheitspharmakologie

Aus *In-vitro*-Studien geht hervor, dass Ropinirol hERG-vermittelte Ströme hemmt. Die IC_{50} ist mindestens 5mal höher als die erwartete Plasmaspitzenkonzentration bei mit der höchsten empfohlenen Dosis (24 mg/Tag) behandelten Patienten, siehe Abschnitt 5.1.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Wasserfreie Lactose
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Citronensäure
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Talkum
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)
Brillantblau FCF, Aluminiumsalz (E133)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Blisterpackungen

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

Flaschen

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung: Einfarbige Aluminium-/Aluminium-Blisterpackung; weiße, lichtundurchlässige Triplex-(PVC/PE/Aclar)/Aluminium-Blisterpackung

Flaschen: Weiße, lichtundurchlässige HDPE-Flasche mit kindersicherem Verschluss aus Polypropylen

Packungsgrößen

5,0 mg Filmtabletten
Blisterpackung: 21 oder 84 Filmtabletten
Flasche: 84

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

76239.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. August 2010
Datum der Verlängerung der Zulassung: 05. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

05/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig