

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

Ropinirol-Hormosan 2 mg Retardtabletten  
Ropinirol-Hormosan 4 mg Retardtabletten  
Ropinirol-Hormosan 8 mg Retardtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG*****Ropinirol-Hormosan 2 mg Retardtabletten:***

Jede Retardtablette enthält 2 mg Ropinirol (als Ropinirolhydrochlorid).  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1,8 mg Lactosemonohydrat

***Ropinirol-Hormosan 4 mg Retardtabletten:***

Jede Retardtablette enthält 4 mg Ropinirol (als Ropinirolhydrochlorid).  
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,81 mg Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110)

***Ropinirol-Hormosan 8 mg Retardtabletten:***

Jede Retardtablette enthält 8 mg Ropinirol (als Ropinirolhydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Retardtablette

***Ropinirol-Hormosan 2 mg Retardtabletten***

Pinkfarbene, runde, bikonvexe Retardtabletten mit einem Durchmesser von  $6,8 \pm 0,1$  mm und einer Dicke von  $5,5 \pm 0,2$  mm.

***Ropinirol-Hormosan 4 mg Retardtabletten:***

Hellbraune, ovale, bikonvexe Retardtabletten mit Abmessungen von  $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$  mm und einer Dicke von  $5,3 \pm 0,2$  mm.

***Ropinirol-Hormosan 8 mg Retardtabletten:***

Rote, ovale, bikonvexe Retardtabletten mit Abmessungen von  $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$  mm und einer Dicke von  $5,2 \pm 0,2$  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**

Erwachsene

Zum Einnehmen.

Eine individuelle Einstellung der Dosis unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit wird empfohlen. Ropinirol-Hormosan Retardtabletten sollten einmal täglich, jeweils zur gleichen Zeit eingenom-

men werden. Die Retardtabletten können entweder mit einer Mahlzeit oder unabhängig von einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ropinirol-Hormosan 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 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 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 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 erforderliche 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-Hormosan 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-Hormosan 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-Hormosan 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 einer Woche verringert wird.

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

Patienten können über Nacht von Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) auf Ropinirol Retardtabletten umgestellt werden. Die Dosis von Ropinirol 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 Retardtabletten für Patienten, die von Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) umgestellt werden:

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

| Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) Gesamt-Tagesdosis (mg) | Ropinirol 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-Hormosan 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-Hormosan 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 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.

## 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.

Eine Studie zur Anwendung 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-Hormosan ist einmal täglich 2 mg. Weitere Dosissteigerungen sollten auf Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren. Die empfohlene Maximaldosierung von Ropinirol-Hormosan 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, Gelborange S 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. 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 (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 Dopamin-Agonisten behandelt werden.

## Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht

werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidoerregung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die Ropinirol-Retardtabletten sind so konzipiert, dass sie das Arzneimittel gleichmäßig über einen Zeitraum von 24 Stunden abgeben. Wenn die Magen-Darm-Passage beschleunigt ist, kann die Gefahr einer unvollständigen Freisetzung des Arzneimittels bestehen und es kann zu Arzneimittelrückständen im Stuhl kommen.

Bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (insbesondere Koronarsuffizienz) wird vor allem bei Beginn der Behandlung aufgrund der Gefahr einer Hypotonie eine Überwachung des Blutdrucks empfohlen.

## Malignes neuroleptisches Syndrom

Symptome, die auf ein MNS hindeuten, wurden bei plötzlichem Absetzen der dopaminergen Behandlung berichtet. Es wird daher empfohlen, die Behandlung schrittweise zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.2).

## Ropinirol-Hormosan 2 mg Retardtabletten:

Enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ropinirol-Hormosan nicht einnehmen.

## Ropinirol-Hormosan 4 mg Retardtabletten:

Enthält Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110). Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

## 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 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.

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.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da das mögliche Risiko für den Menschen nicht bekannt ist, wird empfohlen, Ropinirol während der Schwangerschaft nicht anzuwenden, es sei denn, der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

### Stillzeit

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

### Fertilität

Es liegen keine Daten hinsichtlich der Wirkung auf die menschliche Fertilität 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 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 ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe neben stehende Tabelle.

#### Ropinirol-Hormosan 4 mg Retardtabletten:

Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://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 zum Beispiel Neuroleptika oder Metoclopramid, gemildert werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:  
Dopamin-Agonist  
ATC-Code: N04BC04

#### Wirkmechanismus

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,

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wurden entweder aus klinischen Studien bei Morbus Parkinson mit Ropinirol Retardtabletten, oder mit Ropinirol Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) in Dosen bis zu 24 mg täglich, oder nach Markteinführung berichtet:

|   |   |   |
|---|---|---|
|   | Bei Monotherapie  | Bei Kombinationstherapie                                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                |   |   |
| Nicht bekannt   | Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz)   |   |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                  |   |   |
| Häufig  | Halluzinationen   | Halluzinationen, Verwirrtheit                           |
| Gelegentlich  | Psychotische Reaktionen (andere als Halluzinationen), einschließlich Delir, Wahnsymptome, paranoide Störungen   |   |
| Nicht bekannt   | <i>Impulskontrollstörungen</i><br>Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopamin-agonisten, einschließlich Ropinirol, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).<br>Aggression*, Dopamin-Dysregulationssyndrom |   |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                               |   |   |
| Sehr häufig   | Übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz), Synkope   | Übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)**<br>Dyskinesie*** |
| Häufig  | Schwindel (einschließlich Drehschwindel)  |   |
| Gelegentlich  | Plötzliches Einschlafen, übermäßige Tagesmüdigkeit  |   |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>  |   |   |
| Häufig  |   | Orthostatische Hypotonie, Hypotonie                     |
| Gelegentlich  | Orthostatische Hypotonie, Hypotonie   |   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      |   |   |
| Sehr häufig   | Übelkeit  | Übelkeit****  |
| Häufig  | Obstipation, Sodbrennen, Erbrechen, Bauchschmerzen  | Obstipation, Sodbrennen                                 |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                |   |   |
| Nicht bekannt   | Hepatische Reaktionen, vor allem Anstieg der Leberenzyme  |   |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> |   |   |
| Häufig  | Peripheres Ödem, Beinödem   | Peripheres Ödem   |

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

\*\* 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 Prüfungen 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.

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 mittlere 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-Hormosan Retardtabletten



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 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 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 Filmtabletten

(mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) vergleichbar.

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist gering (10 % bis 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 % 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

### 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 Albino-Ratte 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

#### Tabletten-Kern:

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (Ph. Eur.)  
 Hypromellose  
 Natriumdodecylsulfat  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
 Copovidon

#### Filmüberzug:

#### Ropinirol-Hormosan 2 mg Retardtabletten

Hypromellose  
 Titandioxid (E 171)  
 Triacetin  
 Lactose-Monohydrat  
 Eisen(III)-oxid (E 172)

#### Ropinirol-Hormosan 4 mg Retardtabletten

Hypromellose  
 Titandioxid (E 171)  
 Macrogol 400  
 Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110)  
 Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

#### Ropinirol-Hormosan 8 mg Retardtabletten

Hypromellose  
 Titandioxid (E 171)  
 Macrogol 400  
 Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$   $H_2O$  (E 172)  
 Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
 Eisen(III)-oxid (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Ropinirol-Hormosan ist in weiß-opaken PVC/PCTFE-Aluminium-Blisterpackungen verfügbar.

Packungsgrößen:

*Ropinirol-Hormosan 2 mg:*

21 und 84 Retardtabletten

*Ropinirol-Hormosan 4 und 8 mg:*

84 Retardtabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Hormosan Pharma GmbH  
Wilhelmshöher Straße 106  
60389 Frankfurt/Main  
Tel.: 0 69/47 87 30  
Fax: 0 69/47 87 316  
E-Mail: [info@hormosan.de](mailto:info@hormosan.de)  
[www.hormosan.de](http://www.hormosan.de)

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

89068.00.00

89069.00.00

89070.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
10. Juli 2013

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt