GSK

ADARTREL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADARTREL 0,25 mg Filmtabletten
ADARTREL 0,5 mg Filmtabletten
ADARTREL 2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

ADARTREL 0,25 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 0,25 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 45,3 mg Lactose (als Monohydrat).

ADARTREL 0,5 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 0,5 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 45,0 mg Lactose (als Monohydrat).

ADARTREL 2 mg Filmtabletten
Jede Filmtablette enthält 2 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 44,6 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

ADARTREL 0,25 mg Filmtabletten
Weiße, pentagonal-förmige Tabletten, an den Kanten abgeschrägt, mit der Prägung „SB“ auf der einen und „4890“ auf der anderen Seite.

ADARTREL 0,5 mg Filmtabletten
Gelbe, pentagonal-förmige Tabletten, an den Kanten abgeschrägt, mit der Prägung „SB“ auf der einen und „4891“ auf der anderen Seite.

ADARTREL 2 mg Filmtabletten
Rosafarbene, pentagonal-förmige Tabletten, an den Kanten abgeschrägt, mit der Prägung „SB“ auf der einen und „4893“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ADARTREL ist angezeigt zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Erwachsene

Eine individuelle Einstellung der Dosis unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit wird empfohlen. Ropinirol sollte kurz vor dem Zubettgehen eingenommen werden, kann jedoch auch bis zu drei Stunden vorher eingenommen werden. Ropinirol kann zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern.

Therapiebeginn (Woche 1)

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt an den ersten beiden Tagen 0,25 mg Ropinirol einmal täglich (Einnahme wie oben beschrieben). Wenn diese Dosis gut vertragen wird, sollte die Dosis für die restlichen fünf Tage der ersten Woche auf 0,5 mg einmal täglich erhöht werden.

Therapieschema (ab der zweiten Woche)

Nach Therapiebeginn sollte die tägliche Dosis erhöht werden, bis eine optimale Wirkung erreicht wird. In klinischen Studien betrug die durchschnittliche Dosis bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom 2 mg einmal täglich.

Die Dosis kann in Woche 2 bis zu 1 mg einmal täglich erhöht werden. Die Dosis kann dann über die folgenden zwei Wochen um 0,5 mg pro Woche bis zu einer Dosis von 2 mg einmal täglich erhöht werden. Bei einigen Patienten kann es notwendig sein, die Dosis schrittweise bis zu einer Höchstdosis von 4 mg einmal täglich zu erhöhen, um eine optimale Wirkung zu erreichen. In klinischen Studien wurde die Dosis jede Woche um 0,5 mg bis auf eine Dosis von 3 mg einmal täglich erhöht, anschließend wurde die Dosis um 1 mg auf die Höchstdosis von 4 mg einmal täglich erhöht, wie in Tabelle 1 dargestellt.

Dosen über 4 mg einmal täglich wurden bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom (RLS) nicht untersucht.

Tabelle 1 Aufdosierung

Woche	2	3	4	5*	6*	7*
Dosis (mg)/ einmal täglich	1	1,5	2	2,5	3	4

* Dosis kann bei einigen Patienten notwendig sein, um die optimale Wirkung zu erreichen.

Die Wirksamkeit der Behandlung mit Ropinirol ist für eine Behandlungsdauer von mehr als 12 Wochen (siehe Abschnitt 5.1) nicht gezeigt worden. Das Ansprechen des Patienten auf Ropinirol sollte nach 12 Wochen Behandlung bewertet und die Notwendigkeit der Weiterbehandlung geprüft werden. Wenn die Behandlung für mehr als nur einige wenige Tage unterbrochen wurde, sollte eine erneute Einstellung auf die Behandlung nach dem oben genannten Aufdosierungsschema erfolgen.

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 durch Verringerung der täglichen Dosis über einen Zeitraum von einer Woche schrittweise abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

ADARTREL wird aufgrund fehlender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Die Clearance von Ropinirol 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 Überwachung der Verträglichkeit individuell bis zur optimalen klinischen Antwort eingestellt werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eine Studie zur Anwendung von Ropinirol bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium (Hämodialyse-Patienten) hat gezeigt, dass eine Dosisanpassung bei diesen Patienten, wie folgt, erforderlich ist: Die empfohlene Initialdosis von ADARTREL ist einmal täglich 0,25 mg. Weitere Dosissteigerungen sollten auf Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren. Die empfohlene Maximaldosierung von ADARTREL ist 3 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.
- Schwere Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ropinirol sollte nicht zur Behandlung von neuroleptikabedingter Akathisie, Tasikinesie (neuroleptikainduzierte, zwanghafte Neigung, umherzugehen) oder sekundärem Restless-Legs-Syndrom (das z. B. durch eine Nierenfunktionsstörung, eine Eisenmangelanämie oder eine Schwangerschaft verursacht sein kann) angewendet werden.

Eine paradoxe Verschlechterung der Symptome des Restless-Legs-Syndroms in Form von Augmentation (entweder zeitliche Vorverlagerung der Beschwerden im Tagesverlauf, erhöhte Intensität oder Ausbreitung der Symptome auf vorher nicht betroffene Gliedmaßen) oder frühmorgendlichem Reboundphänomen (Wiedereinsetzen der Symptome in den frühen Morgenstunden) ist während der Behandlung mit Ropinirol beobachtet worden. Wenn dieser Fall auftritt, sollte überdacht werden, ob die Behandlung mit Ropinirol angemessen ist, und es sollte eine Dosisanpassung oder ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Somnolenz und plötzliches Einschlafen

Bei Morbus Parkinson wurde Ropinirol gelegentlich mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in

Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Obwohl beim Restless-Legs-Syndrom dieses Phänomen sehr selten auftritt, müssen die Patienten dennoch über dieses Phänomen 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 eine Maschine bedienen. Es sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Arzneimittels erwogen werden.

Psychotische Störungen

Patienten mit schwerwiegenden psychotischen Störungen sollten nicht mit Dopaminagonisten behandelt werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das Risiko.

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

Manie

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung einer Manie überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei der Behandlung mit Ropinirol Symptome einer Manie, mit oder ohne Symptomen von Impulskontrollstörungen, auftreten können. Wenn sich derartige Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. ein Ausschleichen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom

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

Hypotonie

Aufgrund der Gefahr einer Hypotonie sollten Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen (insbesondere Koronarinsuffizienz) mit Vorsicht therapiert 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 Restless-Legs-Syndrom 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.

Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung

Ropinirol sollte bei Patienten mit einer mittelschweren Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Nebenwirkungen überwacht werden.

Sonstige Bestandteile

Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ADARTREL Filmtabletten nicht einnehmen.

Natrium
ADARTREL Filmtabletten enthalten weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., sie sind nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ropinirol wird in erster Linie durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert. Eine Pharmakokinetik-Studie (mit einer Dosierung von dreimal täglich 2 mg Ropinirol) zeigte, dass bei gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin die C_{max}- und AUC-Werte von Ropinirol um 60 % bzw. 84 % erhöht waren. Daraus ergibt sich ein potenzielles Risiko für Nebenwirkungen. Daher muss gegebenenfalls bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, dessen Dosis angepasst werden, wenn die Patienten zusätzlich Arzneimittel erhalten, die CYP1A2 hemmen, z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin. Dies gilt auch, wenn diese Arzneimittel wieder abgesetzt werden.

Eine Pharmakokinetik-Studie zu Interaktionen zwischen Ropinirol (in einer Dosierung von dreimal täglich 2 mg) und Theophyllin, einem Substrat von CYP1A2, zeigte weder eine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol noch von Theophyllin. Es wird daher nicht erwartet, dass Ropinirol mit der Verstoffwechselung von Arzneimitteln konkurriert, die durch CYP1A2 metabolisiert werden.

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Daten ist das Potenzial von Ropinirol gering, in therapeutischen Dosen das Cytochrom P450 zu hemmen. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Ropinirol die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln über einen Cytochrom P450-Mechanismus beeinflusst.

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.

Erhöhte Ropinirolspiegel im Plasma wurden bei Frauen unter Hormonsubstitutionstherapie beobachtet. Bei Patienten, die bereits unter Hormonsubstitutionstherapie stehen, kann mit der Ropinirolbehandlung 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.

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ropinirol und Domperidon (einem Arzneistoff zur Behandlung von Erbrechen und Übelkeit) beobachtet, die eine Dosisanpassung bei einem der Präparate erfordern würde. Domperidon antagonisiert peripher die dopaminergen Wirkungen von Ropinirol und passiert nicht die Blut-Hirn-Schranke. Daher könnte es als Antiemetikum bei Patienten, die mit zentral wirksamen Dopaminagonisten behandelt werden, von Nutzen sein.

Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten, wie Sulpirid oder Metoclopramid, können die Wirksamkeit von Ropinirol vermindern. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Ropinirol vermieden werden.

Bei Patienten, die die Kombination von Vitamin K Antagonisten und Ropinirol erhalten, sind Fälle von Abweichungen der INR berichtet worden. Eine verstärkte klinische und labormedizinische Überwachung der INR wird angeraten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Ropinirol bei Schwangeren vor. Die Ropinirolkonzentrationen können während der Schwangerschaft sukzessive ansteigen (siehe Abschnitt 5.2).

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

Stillzeit

Es wurde gezeigt, dass Ropinirol-ähnliche Verbindungen in die Milch von laktierenden Ratten übergehen. Es ist nicht bekannt, ob Ropinirol und seine Metabolite in die menschliche Muttermilch übergehen. Ein Risiko für

den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.
Ropinirol soll bei stillenden Müttern nicht angewendet werden, da es die Milchbildung hemmen kann.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Wirkungen von Ropinirol auf die menschliche Fertilität vor. In Studien zur weiblichen Fertilität an Ratten wurden Auswirkungen auf die Implantation festgestellt, aber es wurden keine Einflüsse auf die männliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Patienten, bei denen unter Behandlung mit Ropinirol Halluzinationen, 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 oder des Todes aussetzen kann (z. B. eine Maschine bedienen). Dies gilt so lange, bis solche Wirkungen nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Arzneimittel-Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet. Die Häufigkeiten, die anhand der Daten aus klinischen Studien und als Überschreitung der Häufigkeit im Vergleich zu Placebo ermittelt wurden, 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.

Anwendung von Ropinirol beim Restless-Legs-Syndrom

In klinischen Studien zu RLS war Übelkeit die am häufigsten genannte Arzneimittel-Nebenwirkung, diese trat bei ca. 30 % der Patienten auf. Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt und traten zu Beginn der Behandlung oder mit Steigerung der Dosis auf. Wenige Patienten brachen die klinischen Studien aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Tabelle 2 zeigt die Arzneimittel-Nebenwirkungen, die für Ropinirol in den 12-Wochen-Studien berichtet wurden und die im Vergleich zu Placebo um mindestens 1 % häufiger auftraten oder die gelegentlich berichtet wurden, aber bekanntermaßen mit Ropinirol in Verbindung stehen.

Tabelle 2 Nebenwirkungen aus den klinischen 12-Wochen-Studien zu RLS (Ropinirol n = 309, Placebo n = 307)

Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Nervosität
Gelegentlich	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Synkope, übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz), Schwindel (einschließlich Vertigo)
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie, Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit
Häufig	Schmerzen im Abdomen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit

Tabelle 3 Nebenwirkungen aus anderen klinischen Studien zu RLS

Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Augmentation, frühmorgendliches Reboundphänomen (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Schluckauf

Vorgehen bei Nebenwirkungen

Wenn Patienten unter signifikanten Nebenwirkungen leiden, sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden. Wenn die Nebenwirkungen nachlassen, kann erneut schrittweise höher dosiert werden. Arzneimittel gegen Übelkeit, die nicht zu den zentral wirksamen Dopaminantagonisten gehören, wie z. B. Domperidon, können bei Bedarf angewendet werden.

Weitere Erfahrungen mit Ropinirol

Ropinirol ist auch zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung angezeigt. Die unten aufgeführten Arzneimittel-Nebenwirkungen wurden von Patienten mit Parkinson-Erkrankung unter Mono- oder Zusatztherapie mit Ropinirol in Dosen bis zu 24 mg pro Tag und häufiger im Vergleich zu Placebo berichtet.

Tabelle 4 Nebenwirkungen aus klinischen Studien zur Parkinson-Erkrankung mit Dosen bis zu 24 mg Ropinirol pro Tag

Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Halluzinationen, Verwirrtheit
Gelegentlich	Gesteigerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Synkope, Dyskinesie, übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Schluckauf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Schmerzen im Abdomen, Sodbrennen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Peripheres Ödem (einschließlich Beinödem)

Berichte nach Markteinführung

Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz).

Es wurden psychotische Reaktionen (andere als Halluzinationen), einschließlich Delir, Wahnsymptome und paranoide Störungen berichtet.

Aggression (Häufigkeit nicht bekannt): Aggression war sowohl mit psychotischen Reaktionen als auch mit zwanghaften Symptomen verbunden.

Dopaminerges Dysregulationssyndrom (Häufigkeit nicht bekannt).

Manie (Häufigkeit nicht bekannt) (siehe Abschnitt 4.4).

Impulskontrollstörungen (Häufigkeit nicht bekannt): Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Aggression, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich ADARTREL Filmtabletten, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dopaminagonisten-Absetzsyndrom (Häufigkeit nicht bekannt): Einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen. Nicht-motorische Nebenwirkungen können bei Ausschleichen oder Absetzen von Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Spontane Peniserektion (Häufigkeit nicht bekannt).

Bei Morbus Parkinson ist Ropinirol mit dem Auftreten von übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) verbunden und war gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) verbunden mit übermäßiger Tagesmüdigkeit und Episoden von plötzlichem Einschlafen. Beim Restless-Legs-Syndrom tritt dieses Phänomen jedoch sehr selten (< 1/10.000) auf.

Unter Therapie mit Ropinirol wurde gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) über orthostatische Hypotonie oder Hypotonie berichtet. Diese Nebenwirkungen waren in seltenen Fällen schwer.

Sehr selten (< 1/10.000) wurde über hepatische Reaktionen, hauptsächlich über einen Anstieg der Leberenzyme, berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Dopaminrezeptoragonist,
ATC-Code: N04BC04.

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit

ADARTREL sollte nur Patienten mit mittelschwerem bis schwerem idiopathischen Restless-Legs-Syndrom verordnet werden. Das mittelschwere bis schwere idiopathische Restless-Legs-Syndrom liegt üblicherweise bei RLS-Patienten dann vor, wenn sie an Schlafstörungen oder an starken Missempfindungen in den Gliedmaßen leiden.

In den vier 12-wöchigen Studien zur Wirksamkeit wurden Patienten mit Restless-Legs-Syndrom randomisiert der Ropinirol- oder Placebo-Gruppe zugeordnet und die Veränderungen auf der IRLS-Skala in Woche 12 mit den Ausgangswerten verglichen. Die durchschnittliche Dosis Ropinirol betrug bei den mittelschweren bis schweren Fällen 2,0 mg pro Tag. In einer kombinierten Analyse von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom aus den vier 12-wöchigen Studien betrug der adjustierte Behandlungsunterschied gegenüber dem Ausgangswert auf der IRLS-Gesamtskala in Woche 12 bei der Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)-Intention-To-Treat-Population –4,0 Punkte (95 % KI –5,6; –2,4; $p < 0,0001$; Ausgangswerte und durchschnittliche LOCF IRLS Punktzahl in Woche 12: Ropinirol 28,4 bzw. 13,5 und Placebo 28,2 bzw. 17,4).

Eine 12-wöchige placebokontrollierte Polysomnographie-Studie bei RLS-Patienten untersuchte die Wirkung einer Behandlung mit Ropinirol auf die periodischen Beinbewegungen (Periodic Leg Movements, PLM) während des Schlafes. Ein statistisch signifikanter Unterschied bei den periodischen Beinbewegungen zwischen Ropinirol und Placebo wurde vom Studienbeginn bis Woche 12 beobachtet.

Eine kombinierte Auswertung der Daten von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom aus den vier 12-wöchigen placebokontrollierten Studien zeigte, dass Patienten, die mit Ropinirol behandelt wurden, von signifikanten Verbesserungen der Parameter auf der Schlafskala der Medical Outcome Study im Vergleich zu Placebo berichteten (Skalenwerte von 0 bis 100 außer bei Schlafdauer). Die adjustierten Behandlungsunterschiede zwischen Ropinirol und Placebo betrugen: Schlafstörungen (–15,2 Punkte [95 % KI –19,37; –10,94; $p < 0,0001$]), Schlafdauer (0,7 Stunden [95 % KI 0,49; 0,94]; $p < 0,0001$), Schlafgüte (18,6 Punkte [95 % KI 13,77; 23,45; $p < 0,0001$]) und Tagesmüdigkeit (–7,5 Punkte [95 % KI –10,86; –4,23; $p < 0,0001$]).

Die Wirksamkeit von Ropinirol in der Langzeitbehandlung wurde in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten klinischen Studie über 26 Wochen untersucht. Die Gesamtergebnisse waren aufgrund signifikanter Zentrums-Behandlungs-Interaktionen und dem hohen Anteil fehlender Studiendaten schwierig zu interpretieren. Es konnte nach 26 Wochen keine anhaltende Wirksamkeit, verglichen zu Placebo, gezeigt werden.

Studie zur Wirksamkeit 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 nicht-retardierter Freisetzung) einmal täglich erhielten, zeigte eine maximale Verlängerung des QT-Intervalls bei 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.

In den klinischen Studien waren die meisten Patienten kaukasischer Herkunft.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Ropinirol beträgt etwa 50 % (36 % bis 57 %), die Plasma-Spitzenkonzentrationen werden im Mittelwert 1,5 Stunden nach Verabreichung der Dosis erreicht. Eine fettreiche Mahlzeit vermindert die Resorption von Ropinirol, gezeigt durch eine Verzögerung der T_{max} im Median um 2,6 Stunden und eine durchschnittliche Verminderung der C_{max} um 25 %.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist gering (10 % bis 40 %). Wie auf Grund seiner hohen Lipophilie zu erwarten, zeigt Ropinirol ein großes Verteilungsvolumen (ungefähr 7 l/kg).

Biotransformation

Die Metabolisierung von Ropinirol erfolgt hauptsächlich durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 und seine Metabolite werden in erster Linie im Harn 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 Blutkreislauf mit einer durchschnittlichen Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 6 Stunden eliminiert. Nach einmaliger und wiederholter oraler Gabe ist keine Änderung in der oralen Clearance von Ropinirol beobachtet worden. Es haben sich große interindividuelle Unterschiede der pharmakokinetischen Kenngrößen gezeigt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Ropinirol (C_{max} und AUC) verläuft über den therapeutischen Dosisbereich zwischen 0,25 mg und 4 mg linear, sowohl nach Einmalgabe als auch nach wiederholter Gabe.

Besondere Patientengruppen

Die orale Clearance von Ropinirol ist bei älteren Patienten (65 Jahre oder darüber) verglichen mit jüngeren Patienten um ungefähr 15 % vermindert. Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min) wird keine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol beobachtet.
Bei Patienten mit einer 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 Patienten mit RLS begrenzt auf 3 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Begrenzte pharmakokinetische Daten an Jugendlichen (12 – 17 Jahre, n = 9) zeigten, dass die systemische Aufnahme nach Gabe von Einzeldosen von 0,125 mg und 0,25 mg ähnlich war zu derjenigen, die bei Erwachsenen beobachtet wurde (siehe auch Abschnitt 4.2, Absatz „Kinder und Jugendliche“).

Schwangerschaft

Es ist anzunehmen, dass die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft (einschließlich einer verminderten CYP1A2 Aktivität) allmählich zu einer erhöhten systemischen Exposition der Mutter mit Ropinirol führen (siehe auch Abschnitt 4.6).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie

Das toxikologische Profil wird hauptsächlich durch die pharmakologische Wirkung der Substanz bestimmt: Verhaltensänderungen, Hypoprolaktinämie, Blutdruckabfall und Abnahme der Herzfrequenz, Ptose und erhöhter Speichelfluss. Nur bei der Albinoratte wurde in einer Langzeitstudie mit der Höchstdosis (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. Bei der Maus zeigte sich keine karzinogene Wirkung. Bei der Ratte 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.

Reproduktionstoxizität

In Fertilitätsstudien an weiblichen Ratten wurden Auswirkungen auf die Implantation beobachtet, die durch die prolaktinsenkende Wirkung von Ropinirol bedingt sind. Es ist darauf hinzuweisen, dass Prolaktin für die Implantation beim Menschen nicht essentiell ist.

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 (die mittlere AUC bei Ratten entspricht ungefähr dem 15-Fachen der höchsten AUC nach Verabreichung der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen (MRHD)), in einer Zunahme von fötalen Todesfällen bei 90 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr dem 25-Fachen der höchsten AUC nach Verabreichung der MRHD) und in Fehlbildungen der Zehen bei Dosen von 150 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr dem 40-Fachen der höchsten AUC nach Verabreichung der MRHD). Bei Dosen von 120 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr dem 30-Fachen der höchsten AUC nach Verabreichung der MRHD) wurden keine teratogenen Wirkungen bei Ratten beobachtet und es gab nach alleiniger Verabreichung von 20 mg/kg (dies entspricht dem 60-Fachen der mittleren C_{max} beim Menschen nach Verabreichung der MRHD) bei Kaninchen keinen Hinweis auf eine Beeinflussung der Organogenese. Allerdings führte die Verabreichung von 10 mg/kg Ropinirol (dies entspricht dem 30-Fachen der mittleren C_{max} beim Menschen nach Verabreichung der MRHD) in Kombination mit oralem Levodopa bei Kaninchen zu einer höheren Inzidenz und einem höheren Schweregrad von Zehenfehlbildungen als die alleinige Verabreichung von Levodopa.

Sicherheitspharmakologie

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ropinirol den Ionenstrom durch hERG-Kanäle inhibiert. Die IC_{50} ist mindestens 30-mal höher als die erwartete maximale Plasmakonzentration bei Patienten, die mit der höchsten empfohlenen Dosis (4 mg/Tag) behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug

ADARTREL 0,25 mg Filmtabletten (weiß)
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Polysorbat 80 (E 433)

ADARTREL 0,5 mg Filmtabletten (gelb)
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

ADARTREL 2 mg Filmtabletten (rosa)
Hypromellose
Macrogol 400
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (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.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte PVC/PE/PVdC-Aluminium/Papier-Blisterpackung.

ADARTREL 0,25 mg Filmtabletten
Packungen mit 12 Filmtabletten.

ADARTREL 0,5 mg/2 mg Filmtabletten
Packungen mit 28 oder 84 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
80700 München
Tel.: 0800 1 22 33 55
E-Mail: produkt.info@gsk.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

ADARTREL 0,25 mg Filmtabletten
60916.00.00

ADARTREL 0,5 mg Filmtabletten
60917.00.00

ADARTREL 2 mg Filmtabletten
60919.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Mai 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. November 2009

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

A1A_1DF373

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt