# 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropinirol dura 0,25 mg Filmtabletten
Ropinirol dura 0,5 mg Filmtabletten
Ropinirol dura 1 mg Filmtabletten
Ropinirol dura 2 mg Filmtabletten

# 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ropinirol dura 0,25 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 0,25 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Ropinirol dura 0,5 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 0,5 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Ropinirol dura 1 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 1 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Ropinirol dura 2 mg Filmtabletten
1 Filmtablette enthält 2 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 54,25 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

# 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ropinirol dura 0,25 mg Filmtabletten
Weiße bis cremefarbene, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Ropinirol dura 0,5 mg Filmtabletten
Gelbe, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Ropinirol dura 1 mg Filmtabletten
Grüne, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten

Ropinirol dura 2 mg Filmtabletten
Hellrosafarbene, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten

Die Tabletten können in gleiche Hälften geteilt werden.

# 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des Morbus Parkinson unter den folgenden Bedingungen:

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

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.

Morbus Parkinson
Ropinirol sollte dreimal täglich eingenommen werden. Um die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern, sollte die Einnahme vorzugsweise mit den Mahlzeiten erfolgen.

*Therapiebeginn*
Die Initialdosis von Ropinirol sollte in der ersten Woche 0,25 mg dreimal täglich betragen. Danach kann die Ropinirol-Dosis in Schritten von 0,25 mg dreimal täglich nach folgendem Schema erhöht werden:

| Woche | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|
| Ropinirol Einzeldosis (mg) | 0,25 | 0,5 | 0,75 | 1,0 |
| Ropinirol Tagesgesamtdosis (mg) | 0,75 | 1,5 | 2,25 | 3,0 |

*Therapieschema*
Nach der anfänglichen Aufdosierung kann die Dosis wöchentlich in Schritten von 0,5 mg bis 1 mg Ropinirol dreimal täglich (1,5 bis 3 mg/Tag) erhöht werden.

Ein Ansprechen auf die Behandlung kann bei einer Dosierung von 3 mg bis 9 mg Ropinirol/Tag erwartet werden. Wenn bei dieser Dosierung keine ausreichende symptomatische Kontrolle erzielt oder nach der oben beschriebenen Initialdosis aufrechterhalten werden kann, ist eine Steigerung der Ropinirol-Dosis auf maximal 24 mg/Tag zulässig.

Dosierungen von mehr als 24 mg Ropinirol/Tag wurden nicht untersucht.

Wenn die Behandlung für einen Tag oder mehrere Tage unterbrochen wird, sollte eine erneute Einstellung auf die Behandlung durch Aufdosierung erfolgen (siehe oben).

Wenn Ropinirol als adjuvante Therapie zu Levodopa verabreicht wird, kann die gleichzeitig verabreichte Levodopa-Dosis schrittweise in Abhängigkeit vom symptomatischen Ansprechen verringert werden. In klinischen Studien wurde die Levodopa-Dosis bei Patienten, die mit Ropinirol als Adjuvans behandelt wurden, schrittweise um 20 % reduziert.

Bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung, die Ropinirol in Kombination mit Levodopa erhalten, können während der Initialdosis von Ropinirol Dyskinesien auftreten. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass eine Verringerung der Levodopa-Dosis die Dyskinesie verbessern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Umstellung von einem anderen Dopaminagonisten auf Ropinirol sind die Absetzrichtlinien des Zulassungsinhabers zu beachten, bevor Ropinirol angewandt wird.

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

Restless-Legs-Syndrom
Ropinirol sollte unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden, kann jedoch bis zu 3 Stunden vorher eingenommen werden. Ropinirol kann zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern.

*Therapiebeginn (Woche 1)*
Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,25 mg einmal täglich (Einnahme wie oben beschrieben) für 2 Tage. Wenn diese Dosis gut vertragen wird, kann sie für die verbleibenden Tage der 1. Woche auf 0,5 mg einmal täglich erhöht werden.

*Therapieschema (ab Woche 2)*
Nach Behandlungsbeginn sollte die tägliche Dosis erhöht werden, bis eine optimale therapeutische Wirkung erreicht ist. In klinischen Studien betrug die durchschnittliche Dosis bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom 2 mg einmal täglich.

Die Dosis kann auf 1 mg einmal täglich in Woche 2 erhöht werden. Die Dosis kann dann über die nächsten 2 Wochen um 0,5 mg pro Woche auf 2 mg einmal täglich erhöht werden. Bei einigen Patienten kann es notwendig sein, die Dosis schrittweise auf maximal 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 3 mg einmal täglich erhöht, anschließend wurde die Dosis um 1 mg bis zur empfohlenen 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 nicht untersucht.

Tabelle 1 Aufdosierung

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

* Zur Erreichung einer optimalen Wirkung bei manchen Patienten.

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

Allgemeine Informationen für die Indikationen Morbus Parkinson und Restless-Legs-Syndrom

*Kinder und Jugendliche*
Ropinirol wird aufgrund fehlender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

*Ältere Patienten*
Die Ropinirol-Clearance ist bei Patienten im Alter von über 65 Jahren um ungefähr 15 % vermindert. Obwohl eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist, sollte die Ropinirol-Dosis unter sorgfältiger Überwachung der Verträglichkeit, basierend auf dem individuellen Ansprechen bis zur optimalen klinischen Antwort eingestellt werden.

*Niereninsuffizienz*
Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min) wurde keine Veränderung der Clearance von Ropinirol beobachtet, so dass eine Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe nicht erforderlich erscheint.

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

Morbus Parkinson
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 Initialdosis von Ropinirol sollte 0,25 mg dreimal täglich betragen. Weitere Dosissteigerungen sollten auf Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren. Die empfohlene Maximaldosierung von Ropinirol ist 18 mg/Tag bei Patienten, die eine regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten. Zusätzliche Dosen nach Hämodialyse sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Restless-Legs-Syndrom
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 Initialdosis von Ropinirol sollte 0,25 mg einmal täglich betragen. Weitere Dosissteigerungen sollten auf Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren. Die empfohlene Maximaldosierung von Ropinirol ist 3 mg/Tag bei Patienten, die eine regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten. Zusätzliche Dosen nach Hämodialyse sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

## 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.
- Leberfunktionsstörung.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Somnolenz und Episoden plötzlichen Einschlafens
Ropinirol wurde mit übermäßiger Schläfrigkeit und Episoden von plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, insbesondere bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung. Gelegentlich wurde über plötzliches Einschlafen bei Alltagsaktivitäten berichtet. In einigen Fällen traten solche Episoden unbewusst oder ohne vorherige Warnzeichen auf. Die Patienten müssen darüber informiert und darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie während der Behandlung mit Ropinirol Kraftfahrzeuge führen oder Maschinen bedienen.
Patienten, bei denen übermäßige Schläfrigkeit und/oder Episoden von plötzlichem Einschlafen aufgetreten sind, dürfen keine Kraftfahrzeuge führen oder Maschinen bedienen. Es kann eine Dosisreduktion oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

### Psychiatrische oder psychotische Störungen
Patienten mit schwerwiegenden psychiatrischen oder psychotischen Störungen, oder mit diesen Störungen in der Vorgeschichte sollten nur mit Dopaminagonisten behandelt werden, wenn der potentielle Nutzen die Risiken überwiegt.

### 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, aggressiver Verhaltensweisen, zwanghaftes 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 Betreuungspersonen 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
Das plötzliche Absetzen einer dopaminergen Therapie wurde mit Symptomen des malignen neuroleptischen Syndroms in Verbindung gebracht. Ein ausschleichendes Absetzen der Therapie wird daher empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Hypotonie
Aufgrund des Risikos einer Hypotonie wird bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (insbesondere Koronarinsuffizienz) vor allem bei Beginn der Behandlung eine Überwachung des Blutdrucks empfohlen.

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

Während der Behandlung mit Ropinirol kann eine paradoxe Verschlechterung der Symptome des Restless-Legs-Syndroms, in Form einer zeitlichen Vorverlagerung der Beschwerden im Tagesverlauf (Augmentation) und eines Wiedereinsetzens der Symptome in den frühen Morgenstunden (frühmorgendliches Reboundphänomen), beobachtet werden. Wenn dieser Fall auftritt, sollte die Behandlung überprüft und eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Dopaminagonisten-Absetzsyndrom (DAWS)
DAWS wurde mit Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Um die Behandlung von Patienten mit Morbus Parkinson zu beenden, sollte ein Ausschleichen der Behandlung mit Ropinirol durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass Patienten mit Impulskontrollstörungen und Patienten, die eine hohe Tagesdosis und/oder hohe kumulative Dosen von Dopaminagonisten erhalten, ein höheres Risiko für die Entwicklung von DAWS haben. Entzugssymptome können Apathie, Angst, Depressionen, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen sein und sprechen nicht auf Levodopa an.

Vor dem Ausschleichen und Absetzen von Ropinirol sollten die Patienten über mögliche Entzugssymptome informiert werden. Die Patienten sollten während des Ausschleichens und Absetzens engmaschig überwacht werden. Bei schweren und/oder anhaltenden Entzugssymptomen kann eine vorübergehende erneute Verabreichung 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.

Sonstige Bestandteile

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

*Natrium*
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es gibt keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ropinirol und Levodopa oder Domperidon, die eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel erfordern würde.

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

Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ropinirol wurden bei Patienten unter Behandlung mit hoch dosiertem Östrogen beobachtet. Bei Patienten, die bereits unter Hormonsubstitutionstherapie (HRT) 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 Ropinirol-Dosierung von 2 mg dreimal täglich bei Parkinson-Patienten) 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 potentielles Risiko für Nebenwirkungen. Daher muss gegebenenfalls bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, deren Dosis angepasst werden, wenn die Patienten zusätzlich Arzneimittel erhalten, die CYP1A2 hemmen (wie z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin). Dies gilt auch, wenn diese Arzneimittel wieder abgesetzt werden.

Eine Pharmakokinetik-Studie bei Patienten mit Parkinson zur Interaktion zwischen Ropinirol (in einer Dosierung von dreimal täglich 2 mg) und Theophyllin (ein CYP1A2-Substrat) zeigte weder eine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol noch von Theophyllin.

Rauchen induziert bekanntermaßen den CYP1A2-Metabolismus. 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. Die Ropinirolkonzentrationen können während der Schwangerschaft sukzessive ansteigen (siehe Abschnitt 5.2).

Tierexperimentelle Studien haben eine 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 potentielle Risiko für den Fetus.

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 schweren Verletzung aussetzt oder in Lebensgefahr bringen kann (z. B. eine Maschine bedienen). Dies gilt so lange, bis solche wiederkehrenden plötzlichen Einschlaf-Episoden und übermäßige Schläfrigkeit nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die berichteten Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind definiert als: 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: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad angegeben.

Anwendung von Ropinirol bei Restless-Legs-Syndrom

In klinischen Studien zum Restless-Legs-Syndrom war Übelkeit die am häufigsten auftretende Arzneimittelnebenwirkung (etwa 30 % der Patienten). Nebenwirkungen waren normalerweise leicht bis mäßig ausgeprägt und traten bei Therapiebeginn oder bei Dosiserhöhung auf. Wenige Patienten brachen die klinische Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Tabelle 2 zeigt die Arzneimittelnebenwirkungen, die für Ropinirol in den klinischen Studien über 12 Wochen berichtet wurden und die im Vergleich zu Placebo mehr als 1 % häufiger auftraten oder die gelegentlich berichtet wurden, aber bekanntermaßen mit Ropinirol in Verbindung stehen.

Tabelle 2: Arzneimittelnebenwirkungen aus den klinischen 12-Wochen-Studien zum Restless-Legs-Syndrom (Ropinirol n=309, Placebo n=307)

| | |
|---|---|
| **Psychiatrische Erkrankungen** | |
| Häufig | Nervosität |
| Gelegentlich | Verwirrtheit |
| Nicht bekannt | hedonistisch-homöostatische Dysregulation |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | |
| Häufig | Synkope, Somnolenz, Schwindel (einschließlich Drehschwindel) |
| **Gefäßerkrankungen** | |
| Gelegentlich | orthostatische Hypotonie, Hypotonie |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
| Sehr häufig | Erbrechen, Übelkeit |
| Häufig | Abdominalschmerzen |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | |
| Häufig | Müdigkeit |

Tabelle 3: Arzneimittelnebenwirkungen aus anderen klinischen Studien zum Restless-Legs-Syndrom

| | |
|---|---|
| **Psychiatrische Erkrankungen** | |
| Gelegentlich | Halluzinationen |
| Nicht bekannt | hedonistisch-homöostatische Dysregulation |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | |

| | |
|---|---|
| Häufig | Augmentation, frühmorgendliches Reboundphänomen (siehe Abschnitt 4.4) |

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 Dopaminagonisten gehören, wie z. B. Domperidon, können bei Bedarf angewendet werden.

Über Halluzinationen wurde gelegentlich in offenen Langzeitstudien berichtet.

Während der Behandlung mit Ropinirol kann eine paradoxe Verschlechterung der Symptome des Restless-Legs-Syndroms, in Form einer zeitlichen Vorverlagerung der Beschwerden im Tagesverlauf (Augmentation) und eines Wiedereinsetzens der Symptome in den frühen Morgenstunden (frühmorgendliches Reboundphänomen), beobachtet werden.

Anwendung von Ropinirol bei Morbus Parkinson

Ropinirol ist auch zur Behandlung der Parkinson-Erkrankung angezeigt. Die unten aufgeführten Arzneimittelnebenwirkungen 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.

Die Häufigkeiten sind definiert als: 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: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad angegeben.

Erkrankungen des Immunsystems
Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz)

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Halluzinationen
Gelegentlich: psychotische Reaktionen (andere als Halluzinationen), einschließlich Delir, Wahnsymptome und paranoide Störungen.
Nicht bekannt: Aggression*, dopaminerges Dysregulationssyndrom, Manie (siehe Abschnitt 4.4), Impulskontrollstörungen** (siehe Abschnitt 4.4).

* Aggression war sowohl mit psychotischen Reaktionen als auch mit zwanghaften Symptomen verbunden.
** Impulskontrollstörungen: Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, Aggression, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

*Nebenwirkungen in Kombinationstherapie-Studien:*
Häufig: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems
Sehr häufig: übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)
Häufig: Benommenheit, einschließlich (Dreh-)Schwindel
Gelegentlich: 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.

*Nebenwirkungen in Monotherapie-Studien:*
Sehr häufig: Synkope

*Nebenwirkungen in Kombinationstherapie-Studien:*
Sehr häufig: 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).

Gefäßerkrankungen
Gelegentlich: orthostatische Hypotonie, Hypotonie
Orthostatische Hypotonie oder Hypotonie sind in seltenen Fällen von schwerer Ausprägung.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Schluckauf

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit
Häufig: Sodbrennen

*Nebenwirkungen in Monotherapie-Studien:*
Häufig: Erbrechen, Bauchschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen
Nicht bekannt: hepatische Reaktionen, vor allem Anstieg der Leberenzyme

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Nicht bekannt: Spontane Peniserektion

Allgemeine Erkrankungen
*Nebenwirkungen in Monotherapie-Studien:*
Häufig: Peripheres Ödem (einschließlich Beinödem).
Nicht bekannt: Dopaminagonisten-Absetzsyndrom (einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen).

**Dopaminagonisten-Absetzsyndrom**
Nicht-motorische Nebenwirkungen können bei Ausschleichen oder Absetzen von Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, 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 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: Dopaminerge Mittel, Dopaminagonisten.
ATC-Code: N04BC04.

Wirkmechanismus
Ropinirol ist ein nicht-ergoliner $D_2/D_3$-Dopaminagonist, der die Dopaminrezeptoren im Striatum stimuliert.

Ropinirol mildert die Symptome eines Dopaminmangels, der den Morbus Parkinson charakterisiert, durch Stimulierung der Dopaminrezeptoren im Striatum.

Ropinirol bewirkt im Hypothalamus und in der Hypophyse eine Hemmung der Prolaktinsekretion.

Studie zur Wirksamkeit von Ropinirol auf die Repolarisation am Herzen
Eine sorgfältige Studie zur QT-Zeit-Verlängerung, durchgeführt an männlichen und weiblichen gesunden Probanden, 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-Intervals bei 1 mg um 3,46 Millisekunden (Punktschätzer), verglichen mit Placebo. Die obere Grenze des einseitige 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 sorgfältigen 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. Da eine genaue Studie zur QT-Zeit-Verlängerung mit Dosen bis zu 24 mg/Tag nicht durchgeführt wurde, ist das Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung nicht auszuschließen.

Klinische Wirksamkeit

Restless-Legs-Syndrom
Ropinirol sollte nur Patienten mit mittelschwerem bis schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom verordnet werden. Ein mittelschweres bis schweres idiopathisches Restless-Legs-Syndrom liegt typischerweise bei den Patienten vor, die an Schlafstörungen oder starken Beschwerden in den Gliedmaßen leiden.

In den vier 12-wöchigen Wirksamkeitsstudien wurden Patienten mit Restless-Legs-Syndrom randomisiert der Ropinirol- oder Placebo-Gruppe zugeordnet und der Effekt auf der IRLS-Punkteskala in Woche 12 mit den Ausgangswerten verglichen. Die durchschnittliche Ropinirol-Dosis bei den mittelschweren bis schweren Fällen betrug 2,0 mg/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-Gesamtpunkteskala 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 mittlere LOCF-IRLS-Punktzahl in Woche 12: Ropinirol 28,4 und 13,5; Placebo 28,2 und 17,4).

In einer 12-wöchigen, placebokontrollierten Polysomnographie-Studie bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom wurde die Wirkung der Behandlung mit Ropinirol auf die periodischen Beinbewegungen im Schlaf untersucht. Ein statistisch signifikanter Unterschied bei den periodischen Beinbewegungen im Schlaf wurde zwischen Ropinirol und Placebo von Studienbeginn bis Woche 12 beobachtet.

Eine kombinierte Analyse 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, signifikante Verbesserungen der Parameter auf der Schlafskala der Medical Outcome Study (Skalenwerte von 0 bis 100 außer bei Schlafdauer) im Vergleich zu Placebo berichteten. Die adjustierten Behandlungsunterschiede zwischen Ropinirol und Placebo betrugen: Schlafstörungen (-15,2, 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, 95 % KI 13,77, 23,45; p<0,0001) und Tagesmüdigkeit (-7,5, 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.

In den klinischen Studien waren die meisten Patienten kaukasischer Herkunft.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe wird Ropinirol rasch resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Ropinirol beträgt etwa 50 % (36 % bis 57 %). Die Resorption von Ropinirol Filmtabletten (mit direkter Freisetzung) nach oraler Gabe erfolgt rasch, wobei die Plasma-Spitzenkonzentrationen von Ropinirol im Durchschnitt 1,5 Stunden nach Verabreichung der Dosis erreicht werden. 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 (10-40 %).
Auf Grund seiner hohen Lipophilie zeigt Ropinirol ein großes Verteilungsvolumen (ungefähr 7 l/kg).

Biotransformation
Ropinirol wird hauptsächlich durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert und seine Metaboliten werden in erster Linie mit dem Urin ausgeschieden. Tiermodelle zum Nachweis der dopaminergen Funktion haben gezeigt, 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. Die Steigerung der systemischen Bioverfügbarkeit ($C_{max}$ und AUC) von Ropinirol ist annähernd proportional zum therapeutischen Dosisbereich. 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 Parameter gezeigt.

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) wurde 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 ebenfalls um ungefähr 80 % beziehungsweise 60 % vermindert. Deshalb ist die empfohlene Maximaldosierung bei diesen Patienten mit RLS begrenzt auf 3 mg/Tag und bei Patienten mit Morbus Parkinson auf 18 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

*Reproduktionstoxikologie*
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 Doppelten 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 3-Fachen der höchsten AUC nach Verabreichung der MRHD) und in Fehlbildungen der Zehen bei Dosen von 150 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr dem 5-Fachen der höchsten AUC nach Verabreichung der MRHD). Bei Dosen von 120 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr dem 4-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 9,5-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 4,8-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.

*Toxikologie*
Das toxikologische Profil wird hauptsächlich durch die pharmakologische Wirkung von Ropinirol bestimmt: Verhaltensänderungen, Hypoprolaktinämie, Senkung des Blutdrucks und Abnahme der Herzfrequenz, Ptose und erhöhter Speichelfluss. Nur bei Albinoratten 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.

*Karzinogenität*
An Mäusen und Ratten wurden Zweijahresstudien mit Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag durchgeführt. In der Mäusestudie zeigte sich keine 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 wurden (siehe Abschnitt 5.1).

# 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

## 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

*Ropinirol dura 0,25 mg Filmtabletten*
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Polysorbat 80 [pflanzlich]

*Ropinirol dura 0,5 mg Filmtabletten*
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid x $H_2O$ (E172)

*Ropinirol dura 1 mg Filmtabletten*
Hypromellose
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid x $H_2O$ (E172)
Titandioxid (E171)
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E132)

*Ropinirol dura 2 mg Filmtabletten*
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400

Eisen(III)oxid (E172)
Eisen(III)hydroxid-oxid x $H_2O$ (E172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Mehrdosenbehältnis mit kindergesichertem Polypropylenverschluss.

Kieselgelbehältnis.

12 (nur 0,25 mg), 21, 28 und 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.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ropinirol dura 0,25 mg Filmtabletten: 68026.00.00
Ropinirol dura 0,5 mg Filmtabletten: 68026.01.00
Ropinirol dura 1 mg Filmtabletten: 68026.02.00
Ropinirol dura 2 mg Filmtabletten: 68026.03.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassungen: 21. April 2008
Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 16. November 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig