

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropinirol dura 5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 5 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Blaue, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit Bruchkerbe auf beiden Seiten.

Die Tablette kann 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).

### 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 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 Ropinirol 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 Tagesgesamt-dosis (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).

Für Dosierungen, die mit diesem Arzneimittel nicht realisierbar / praktikabel sind, stehen andere Stärken dieses Arzneimittels zur Verfügung.

#### 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.

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).

Die Anwendung von Ropinirol bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 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.
- 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, 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.

#### 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.

#### 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).

#### 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 eine Hormonsubstitutionstherapie (HRT) erhalten, 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 Ropinirol 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 zusätzlich Arzneimittel, die CYP1A2 hemmen (wie z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin) gegeben werden. 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. Es ist aufgeführt, ob diese Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen mit Ropinirol als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa auftraten.

Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  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, Libidoesteigerung, Hypersexualität, 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 fortgeschrittener Parkinson-Erkrankung 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<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>-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-Intervalls bei 1 mg 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 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.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Resorption

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<sub>max</sub> im Median um 2,6 Stunden und eine durchschnittliche Verminderung der C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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.

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).

#### 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:

Hypromellose  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 400  
Polysorbat 80 [pflanzlich]  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

#### 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.

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

Mylan Germany GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:  
Viatrix Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

### 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

68026.04.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
21. April 2008

Datum der Erteilung der letzten Verlängerung:  
16. November 2012

### 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2023

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Veranschauligungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt