

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Ropinirol AbZ 0,25 mg Filmtabletten**

**Ropinirol AbZ 0,5 mg Filmtabletten**

**Ropinirol AbZ 1 mg Filmtabletten**

**Ropinirol AbZ 2 mg Filmtabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Ropinirol AbZ 0,25 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 0,285 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 0,25 mg Ropinirol.

**Ropinirol AbZ 0,5 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 0,57 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 0,5 mg Ropinirol.

**Ropinirol AbZ 1 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 1,14 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 1 mg Ropinirol.

**Ropinirol AbZ 2 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 2,28 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 2 mg Ropinirol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter

Wirkung:

Lactose und (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja):

105,08 mg Lactose/0,25 mg Filmtablette

104,81 mg Lactose und 0,1575 mg (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja)/0,5 mg Filmtablette

104,27 mg Lactose und 0,1575 mg (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja)/1 mg Filmtablette

103,19 mg Lactose und 0,1575 mg (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja)/2 mg Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

**Ropinirol AbZ 0,25 mg Filmtabletten**

Weiß, runde, leicht gewölbte Filmtabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „R 0.25“, auf der anderen Seite glatt.

**Ropinirol AbZ 0,5 mg Filmtabletten**

Gelbe, runde, leicht gewölbte Filmtabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „R 0.5“, auf der anderen Seite glatt.

**Ropinirol AbZ 1 mg Filmtabletten**

Grüne, runde, leicht gewölbte Filmtabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „R 1“, auf der anderen Seite glatt.

**Ropinirol AbZ 2 mg Filmtabletten**

Rosafarbene, runde, leicht gewölbte Filmtabletten, auf der einen Seite mit der Prägung „R 2“, auf der anderen Seite glatt.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung des Morbus Parkinson unter folgenden Gegebenheiten:
  - Initialbehandlung als Monotherapie, um den Einsatz von Levodopa hinauszuzögern;
  - in Kombination mit Levodopa während des Verlaufs der Erkrankung, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen in der therapeutischen

Wirkung auftreten („End-of-dose“- oder „On-off“-Fluktuationen).

- Symptomatische Behandlung eines mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

**Morbus Parkinson**

**Erwachsene**

**Ropinirol AbZ** 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 während der ersten Woche 0,25 mg dreimal täglich betragen. Danach kann die Ropinirol-Dosis schrittweise um 0,25 mg dreimal täglich entsprechend dem folgenden Schema erhöht werden:

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

Therapieschema

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

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

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

Wenn die Behandlung für einen Tag oder länger unterbrochen wird, sollte die Wiederaufnahme der Behandlung durch eine schrittweise Aufdosierung in Betracht gezogen werden (siehe oben).

Wenn Ropinirol als Adjuvans zur Levodopa-Therapie verabreicht wird, kann die gleichzeitig verabreichte Levodopa-Dosis entsprechend des symptomatischen Ansprechens schrittweise reduziert werden. In klinischen Studien wurde die Levodopa-Dosis bei Patienten, die mit Ropinirol als Adjuvans behandelt wurden, um etwa 20 % schrittweise reduziert. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson, unter Behandlung mit Ropinirol in Kombination mit Levodopa, können während der anfänglichen Aufdosierung von Ropinirol Dyskinesien auftreten. In klinischen Prüfungen wurde gezeigt, dass eine Dosisreduktion von Levodopa Dyskinesien vermindern kann (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Umstellung von einem anderen Dopaminagonisten auf Ropinirol sind die Absetz-

richtlinien des Zulassungsinhabers zu beachten, bevor die Ropinirol-Therapie begonnen wird.

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

Für Dosierungen, die mit diesen Arzneimitteln nicht realisierbar/praktikabel sind, steht eine andere Stärke des Arzneimittels zur Verfügung.

### Restless-Legs-Syndrom

**Erwachsene**

Ropinirol sollte unmittelbar vor dem Zubettgehen eingenommen werden, wobei die Verabreichung jedoch bis zu drei Stunden vorher erfolgen kann. Ropinirol kann mit Nahrungsmitteln eingenommen werden, um die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern.

Einleitung der Behandlung (Woche 1)

Die empfohlene Initialdosis beträgt 0,25 mg einmal täglich über zwei Tage (wie oben beschrieben verabreicht). Wird diese Dosis gut vertragen, sollte sie für den Rest von Woche 1 auf 0,5 mg einmal täglich erhöht werden.

Behandlungsschema (ab Woche 2)

Nach der Einleitung der Behandlung ist die Tagesdosis zu erhöhen, bis eine optimale therapeutische Wirkung erzielt wird. Die durchschnittliche Dosis in klinischen Studien betrug bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom 2 mg einmal täglich.

Die Dosis kann in Woche 2 auf 1 mg einmal täglich erhöht werden. Anschließend kann die Dosis über die folgenden beiden Wochen um 0,5 mg pro Woche auf 2 mg einmal täglich erhöht werden. Um eine optimale Besserung zu erzielen, kann die Dosis bei manchen Patienten schrittweise auf höchstens 4 mg einmal täglich erhöht werden. In klinischen Studien wurde die Dosis um 0,5 mg wöchentlich auf 3 mg einmal täglich und anschließend um 1 mg auf die empfohlene Höchstdosis von 4 mg einmal täglich erhöht, wie in der folgenden Tabelle dargestellt.

Dosierungen über 4 mg einmal täglich wurden bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom nicht untersucht.

Woche	2	3	4	5*	6*	7*
Dosis (mg)/ einmal täglich	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	4,0

\* zur Erzielung einer optimalen Besserung bei manchen Patienten.

Die Wirksamkeit der Behandlung mit Ropinirol wurde über 12 Wochen hinaus nicht gezeigt (siehe Abschnitt 5.1). Das Ansprechen der Patienten auf Ropinirol ist nach dreimonatiger Behandlung zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.1). Zu diesem Zeitpunkt sind die verschriebene Dosis und die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung abzuwägen. Wird die Behandlung für länger als einige Tage unterbrochen, ist zur erneu-

ten Einleitung eine Dosistitration wie oben beschrieben durchzuführen.

#### **Allgemeine Angaben für alle Anwendungsgebiete**

##### **Eingeschränkte Nierenfunktion**

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

##### **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 empfohlene Initialdosis von Ropinirol ist dreimal täglich 0,25 mg. 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 empfohlene Initialdosis von Ropinirol ist einmal täglich 0,25 mg. 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).

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

##### **Ältere Patienten**

Die Clearance von Ropinirol ist bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber um etwa 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.

##### **Kinder und Jugendliche**

Die Anwendung von *Ropinirol AbZ* bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird wegen fehlender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

##### **Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

Eine individuelle Dosistitration hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit wird empfohlen.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

##### **Ropinirol AbZ 0,25 mg Filmtabletten**

- Überempfindlichkeit gegen Ropinirol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

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

##### **Ropinirol AbZ 0,5/1/2 mg Filmtabletten**

- Überempfindlichkeit gegen Ropinirol, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ohne regelmäßige Hämodialyse-Behandlung
- Eingeschränkte Leberfunktion

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Patienten mit schweren psychiatrischen oder psychotischen Störungen oder mit einer Vorgeschichte solcher Störungen sollten nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Dopaminagonisten behandelt werden.

Ropinirol sollte nicht zur Behandlung von Neuroleptika-bedingter Akathisie, Tasikinesie (Neuroleptika-induzierte, zwanghafte Neigung, umher zu gehen) 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 Symptomatik des Restless-Legs-Syndroms mit früherem Auftreten (Augmentation) und Wiederauftreten der Symptome in den frühen Morgenstunden („Early morning rebound“) 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).

Bei Morbus Parkinson wurde Ropinirol gelegentlich mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Beim Restless-Legs-Syndrom tritt dieses Phänomen sehr selten auf.

Gelegentlich wurde über plötzliches Einschlafen bei Alltagsaktivitäten berichtet. In einigen Fällen traten solche Episoden ohne vorherige Warnzeichen oder unbewusst auf. Die Patienten müssen hierüber informiert und darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie während der Behandlung mit Ropinirol ein Kraftfahrzeug führen oder eine Maschine bedienen.

Patienten, bei denen übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz) und/oder plötzliches Einschlafen aufgetreten ist, dürfen kein Kraftfahrzeug führen oder eine Maschine bedienen. Es sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Arzneimittels erwogen werden.

##### **Impulskontrollstörungen**

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich *Ropinirol AbZ*, 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.

Diese Störungen wurden insbesondere bei hohen Dosen berichtet und waren im Allgemeinen bei Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung reversibel. In einigen Fällen lagen Risikofaktoren, wie zwanghaftes Verhalten in der Vorgeschichte, vor (siehe Abschnitt 4.8).

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

##### **Malignes neuroleptisches Syndrom**

Bei dem plötzlichen Absetzen einer dopaminergen Therapie wurde von Symptomen berichtet, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hindeuten. Aus diesem Grund wird ein Ausschleichen der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

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

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Neuroleptika und andere zentral wirkende Dopaminantagonisten, wie Sulpirid oder Metoclopramid, können die Wirksamkeit von Ropinirol herabsetzen. Daher sollte eine zeitgleiche Anwendung dieser Arzneimittel mit Ropinirol vermieden werden.

Es gibt keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Ropinirol und Levodopa oder Domperidon, die eine Dosisanpassung dieser Arzneimittel erfordern würden.

Domperidon wirkt den dopaminergen Wirkungen von Ropinirol peripher entgegen und überwindet nicht die Blut-Hirn-Schranke. Dies erklärt seinen Wert als Antiemetikum bei Patienten, die mit zentral wirkenden Dopaminagonisten behandelt werden.

Ropinirol wird in erster Linie durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert. Eine Pharmakokinetik-Studie (mit einer Dosierung von dreimal täglich 2 mg Ropinirol) bei Patienten mit Morbus Parkinson 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, deren 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 bei Patienten mit Morbus Parkinson 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.

Erhöhte Ropinirol-Spiegel im Plasma wurden bei Patienten unter Behandlung mit hoch dosiertem Östrogen beobachtet. Bei Patienten, die bereits unter Hormonsubstitutionstherapie stehen, kann mit der Ropinirol-Behandlung in der üblichen Weise begonnen werden. Wenn jedoch eine Hormonsubstitutionstherapie während der Behandlung mit Ropinirol abgesetzt oder begonnen wird, kann abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung über eine Dosisanpassung von Ropinirol erforderlich sein.

Ausgehend von *In-vitro*-Daten besitzt Ropinirol nur ein geringes Potenzial, Cytochrom P450 in therapeutischer Dosierung zu hemmen. Somit ist es unwahrscheinlich, dass Ropinirol die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel 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.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Ropinirol bei Schwangeren vor.

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

##### Stillzeit

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

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

**Ropinirol AbZ** hat einen großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen unter Behandlung mit Ropinirol übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz) und/oder plötzliches Einschlafen auftreten bzw. aufgetreten sind, müssen darauf hingewiesen werden, kein Kraftfahrzeug zu führen oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko einer Verletzung 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 auch Abschnitt 4.4).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet. Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

##### Restless-Legs-Syndrom

Im Rahmen der klinischen Studien zum Restless-Legs-Syndrom war die häufigste Nebenwirkung Übelkeit (ca. 30 % der Patienten). Die Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mittelschwer und traten zu Beginn der Behandlung oder bei Dosissteigerung auf. Einige Patienten brachen die klinischen Studien aufgrund von Nebenwirkungen ab.

In der Tabelle unten sind die Nebenwirkungen aufgeführt, die für Ropinirol in den 12-wöchigen klinischen Studien mit 1 % über der Placeborate berichtet wurden bzw. die gelegentlich berichtet wurden, bekanntermaßen jedoch im Zusammenhang mit Ropinirol auftreten (Ropinirol n = 309, Placebo n = 307).

##### Behandlung von Nebenwirkungen

Treten bei den Patienten erhebliche Nebenwirkungen auf, ist eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen. Klingt die Nebenwirkung ab, kann erneut eine schrittweise Aufdosierung eingeleitet werden. Arzneimittel gegen Übelkeit, bei denen es sich nicht um zentral wirkende Dopaminantagonisten handelt, beispielsweise Domperidon, können bei Bedarf angewendet werden.

##### Berichte nach Markteinführung

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

Es wurden psychotische Reaktionen (andere als Halluzinationen), einschließlich Delir, Wahnvorstellungen und paranoide Störungen berichtet. Außerdem wurde das dopaminerge Dysregulationssyndrom beobachtet.

Impulskontrollstörungen, einschließlich pathologischer Spielsucht und Hypersexualität sowie Libidoerregung wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Morbus Parkinson ist Ropinirol mit dem Auftreten von übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) verbunden und war gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) über orthostatische Hypotonie oder Hypotonie berichtet. Diese Nebenwirkungen waren in seltenen Fällen schwer.

Systemorganklasse	Häufigkeit		
	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope, Somnolenz und Benommenheit (einschließlich Schwindel)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit und Erbrechen	Bauchschmerzen	
Gefäßerkrankungen			Orthostatische Hypotonie und Hypotonie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung	
Psychiatrische Erkrankungen		Nervosität	Verwirrtheit

#### Nebenwirkungen aus anderen klinischen Studien zum Restless-Legs-Syndrom

Systemorganklasse	Häufigkeit	
	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Augmentation, frühmorgendliches Reboundphänomen (siehe Abschnitt 4.4)	

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

#### Morbus Parkinson

Nachfolgend sind die 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.

Siehe Tabelle

#### Impulskontrollstörungen

Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang können bei Patienten auftreten, die mit Dopaminagonisten, einschließlich **Ropinirol AbZ**, behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4).

**Ropinirol AbZ 0,5/1/2 mg Filmtabletten** (3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja) kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### 4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Ropinirol-Überdosierung stehen in Zusammenhang mit der dopaminergen Wirkung des Arzneistoffes.

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 D2/D3-Dopaminagonist, der die Dopaminrezeptoren im Striatum stimuliert.

Ropinirol mildert die Symptome eines Dopamin-Mangels, der den Morbus Parkinson charakterisiert, durch Stimulierung der Dopamin-Rezeptoren im Striatum.

Systemorganklasse	Mono- oder Kombinations-therapie	Häufigkeit			
		Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Beide				Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz)
Psychiatrische Erkrankungen	Beide		Halluzinationen	Psychotische Reaktionen (andere als Halluzinationen) einschließlich Delir, Wahnsymptome und paranoide Störungen	Aggression*, dopaminerges Dysregulations-syndrom**
	Kombinations-therapie		Verwirrtheit		
Erkrankungen des Nervensystems	Beide	Übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)	Benommenheit (einschließlich (Dreh)-Schwindel)	Plötzliches Einschlafen, übermäßige Tagesmüdigkeit***	
	Monotherapie	Synkope			
	Kombinations-therapie	Dyskinesie****			
Gefäßerkrankungen	Beide			Orthostatische Hypotonie, Hypotonie (Orthostatische Hypotonie oder Hypotonie sind in seltenen Fällen von schwerer Ausprägung)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Beide	Übelkeit	Sodbrennen		
	Monotherapie		Erbrechen, Bauchschmerzen		
Leber- und Gallenerkrankungen	Beide				Hepatische Reaktionen, vor allem Anstieg der Leberenzyme
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Monotherapie		Peripheres Ödem (einschließlich Beinödem)		

Beide: Monotherapie und Kombinationstherapie

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

\*\* berichtet nach Markteinführung

\*\*\* Ropinirol ist mit dem Auftreten von übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) verbunden und war gelegentlich verbunden mit übermäßiger Tagesmüdigkeit und Episoden von plötzlichem Einschlafen.

\*\*\*\*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).



Ropinirol bewirkt im Hypothalamus und in der Hypophyse eine Hemmung der Prolaktin-Sekretion.

#### Klinische Wirksamkeit beim Restless-Legs-Syndrom

Ropinirol sollte lediglich Patienten mit mittelschwerem bis schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom verschrieben werden. Patienten, die an mittelschwerem bis schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom leiden, leiden charakteristischerweise an Schlaflosigkeit oder starken Beschwerden in den Extremitäten.

In den vier 12-wöchigen Studien zur Wirksamkeit erhielten die Patienten mit Restless-Legs-Syndrom randomisiert Ropinirol oder Placebo, und die Wirkungen auf die Werte der IRLS-Skala in Woche 12 wurden mit den Ausgangswerten verglichen. Die mittlere Ropinirol-Dosis bei den Patienten mit mittelschwer bis schwer ausgeprägtem Syndrom betrug 2,0 mg/Tag. In einer kombinierten Analyse der Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom aus den vier 12-wöchigen Studien betrug der adjustierte Behandlungsunterschied für die Veränderung des Gesamtwertes auf der IRLS-Skala in Woche 12 im Vergleich zum Ausgangswert bei der LOCF-ITT-Population (Last Observation Carried Forward, Intention To Treat) –4,0 Punkte (95 % CI –5,6 bis –2,4,  $p < 0,0001$ ; mittlere IRLS-Punkte LOCF zum Ausgangswert und in Woche 12: Ropinirol 28,4 bzw. 13,5; Placebo 28,2 bzw. 17,4).

In einer 12-wöchigen placebokontrollierten Polysomnografiestudie bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom wurde die Wirkung der Behandlung mit Ropinirol auf periodische Beinbewegungen im Schlaf untersucht. Vom Ausgangswert bis Woche 12 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Ropinirol und Placebo bezüglich der periodischen Beinbewegungen im Schlaf beobachtet.

Eine kombinierte Analyse der Daten von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom aus den vier 12-wöchigen placebokontrollierten Studien ließ darauf schließen, dass Patienten unter Ropinirol im Vergleich zu denjenigen unter Placebo in Bezug auf die Parameter der MOS-SS-Skala (Medical Outcome Study Sleep Scale, Wertebereich von 0 bis 100, außer Schlafquantität) signifikante Verbesserungen zeigten. Die adjustierten Behandlungsunterschiede zwischen Ropinirol und Placebo waren: Schlafstörungen (–15,2, 95 % CI –19,37 bis –10,94;  $p < 0,0001$ ), Schlafquantität (0,7 Stunden, 95 % CI 0,49 bis 0,94;  $p < 0,0001$ ), Schlafadäquanz (18,6, 95 % CI 13,77 bis 23,45;  $p < 0,0001$ ) und Somnolenz am Tag (–7,5, 95 % CI –10,86 bis –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 Wirkung von Ropinirol auf die Repolarisation am Herzen

Eine sorgfältige Studie zur QT-Zeit-Verlängerung, durchgeführt an männlichen und weiblichen gesunden Freiwilligen, die eine Dosis von 0,5, 1, 2 und 4 mg Ropinirol Filmtabletten (mit nicht-retardierter Freisetzung) einmal täglich erhielten, zeigte eine maximale Verlängerung des QT-Intervalls bei der 1 mg Dosis um 3,46 Millisekunden (Punktschätzer), verglichen mit Placebo. Die obere Grenze des einseitigen 95%-Konfidenzintervalls für den größten durchschnittlichen Wert der QT-Zeit-Verlängerung lag bei weniger als 7,5 Millisekunden. Der Effekt von Ropinirol bei höheren Dosen ist nicht systematisch untersucht worden.

Die verfügbaren klinischen Daten aus einer Studie zur QT-Zeit-Verlängerung weisen bei der Einnahme von Ropinirol-Dosierungen bis zu 4 mg täglich nicht auf ein Risiko zur QT-Zeit-Verlängerung hin. Ein diesbezügliches Risiko kann nicht ausgeschlossen werden, da eine entsprechende Studie zur QT-Zeit-Verlängerung mit Dosierungen bis zu 24 mg täglich nicht durchgeführt wurde.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Ropinirol beträgt ungefähr 50 % (36–57 %). Die Resorption von Ropinirol Filmtabletten (mit nicht-retardierter Freisetzung) nach oraler Gabe erfolgt rasch, wobei die Plasma-Spitzenkonzentrationen von Ropinirol im Median 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

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

### Biotransformation

Die Metabolisierung von Ropinirol erfolgt hauptsächlich durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 und dessen 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. Über den gesamten therapeutischen Dosisbereich ist bei Steigerung der Dosis eine ungefähr proportionale Zunahme der systemischen Bioverfügbarkeit ( $C_{max}$  und AUC) von Ropinirol zu beobachten. Nach einmaliger und wiederholter Gabe ist keine Änderung in der oralen Clearance von Ropinirol beobachtet worden. Es haben sich große interindividuelle Unterschiede der pharmakokinetischen Kenngrößen gezeigt.

## Besondere Patientengruppen

### Ältere Patienten

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.

### Morbus Parkinson

Die empfohlene Maximaldosierung bei diesen Patienten mit Morbus Parkinson ist begrenzt auf 18 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2).

### Restless-Legs-Syndrom

Die empfohlene Maximaldosierung bei diesen Patienten mit dem Restless-Legs-Syndrom ist begrenzt auf 3 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2).

### Kinder und Jugendliche (untersucht für das Restless-Legs-Syndrom)

Begrenzte pharmakokinetische Daten von Jugendlichen (12–17 Jahre,  $n = 9$ ) zeigten, dass die systemischen 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 unter „Kinder und Jugendliche“).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Reproduktionstoxizität

Die Verabreichung von Ropinirol an trächtige Ratten in maternal toxischen Dosen resultierte in einer Abnahme des foetalen Körpergewichtes bei Dosen von 60 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr der 2- oder 15-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis für die entsprechende Indikation), in einer Zunahme von foetalen Todesfällen bei 90 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr der 3- oder 25-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis für die entsprechende Indikation) und in Fehlbildungen der Zehen bei Dosen von 150 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr der 5- oder 40-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis für die entsprechende Indikation). Teratogene Wirkungen wurden bei Ratten bei Dosen von 120 mg/kg/Tag (dies entspricht ungefähr der 4- oder 30-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis für die entsprechende Indikation) nicht beobachtet und es gab keinen Hinweis auf eine Entwicklungsbeeinflussung beim Kaninchen.

### Toxikologie

Das toxikologische Profil wird hauptsächlich durch die pharmakologische Wirkung von Ropinirol bestimmt: Verhaltensänderungen, Hypoprolaktinämie, Blutdruckabfall

und Abnahme der Herzfrequenz, Ptose und erhöhter Speichelfluss. Nur bei der Albino-ratte wurde in einer Langzeitstudie mit einer Höchstdosis (50 mg/kg/Tag) eine Degeneration der Retina beobachtet, möglicherweise in Verbindung mit einer erhöhten Lichtexposition.

#### Genotoxizität

In der üblichen Untersuchungsreihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests wurde keine Genotoxizität beobachtet.

#### Kanzerogenität

An Mäusen und Ratten wurden Zweijahresstudien mit Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag durchgeführt. In der 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 art-spezifisches 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<sub>50</sub> 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:

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

#### Filmüberzug:

**Ropinirol AbZ 0,25 mg Filmtabletten**  
(Opadry II 85F18422)  
Poly(vinylalkohol) – teilweise hydrolysiert  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Talkum

**Ropinirol AbZ 0,5 mg Filmtabletten**  
(Opadry II 85G32558)  
Poly(vinylalkohol) – teilweise hydrolysiert  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
(3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja) (E 322)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

**Ropinirol AbZ 1 mg Filmtabletten**  
(Opadry II 85G11948)  
Poly(vinylalkohol) – teilweise hydrolysiert  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
(3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja) (E 322)  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)

**Ropinirol AbZ 2 mg Filmtabletten**  
(Opadry II 85G34363)  
Poly(vinylalkohol) – teilweise hydrolysiert  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350

Talkum  
(3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja) (E 322)  
Carmin (E 120)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

**Ropinirol AbZ 0,25 mg Filmtabletten**  
Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

**Ropinirol AbZ 0,5 mg Filmtabletten**  
Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

**Ropinirol AbZ 1 mg Filmtabletten**  
Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

**Ropinirol AbZ 2 mg Filmtabletten**  
Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Alu/PVC – Aluminiumblisterpackung.  
Die erhältliche Packungsgröße ist 84 Filmtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

**AbZ-Pharma GmbH**  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN

**Ropinirol AbZ 0,25 mg Filmtabletten**  
72602.00.00

**Ropinirol AbZ 0,5 mg Filmtabletten**  
72603.00.00

**Ropinirol AbZ 1 mg Filmtabletten**  
72604.00.00

**Ropinirol AbZ 2 mg Filmtabletten**  
72605.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
16. April 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
28. August 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt