

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ropinal® 0,25 mg Filmtabletten
 Ropinal® 0,5 mg Filmtabletten
 Ropinal® 1 mg Filmtabletten
 Ropinal® 2 mg Filmtabletten
 Ropinal® 3 mg Filmtabletten
 Ropinal® 4 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ropinal 0,25 mg

Eine Filmtablette enthält 0,285 mg Ropinirohydrochlorid, entsprechend 0,25 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 101,85 mg Lactose.

Ropinal 0,5 mg

Eine Filmtablette enthält 0,57 mg Ropinirohydrochlorid, entsprechend 0,5 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 101,85 mg Lactose.

Ropinal 1 mg

Eine Filmtablette enthält 1,14 mg Ropinirohydrochlorid, entsprechend 1 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 101,04 mg Lactose.

Ropinal 2 mg

Eine Filmtablette enthält 2,28 mg Ropinirohydrochlorid, entsprechend 2 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 99,96 mg Lactose.

Ropinal 3 mg

Eine Filmtablette enthält 3,42 mg Ropinirohydrochlorid, entsprechend 3 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 98,88 mg Lactose und 0,028 mg Gelborange S, Aluminiumsalz (E 110).

Ropinal 4 mg

Eine Filmtablette enthält 4,56 mg Ropinirohydrochlorid, entsprechend 4 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 97,79 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Ropinal 0,25 mg: Weiße, runde Filmtabletten.
 Ropinal 0,5 mg: Gelbe, runde Filmtabletten.
 Ropinal 1 mg: Grüne, runde Filmtabletten.
 Ropinal 2 mg: Pinkfarbene, runde Filmtabletten.
 Ropinal 3 mg: Violette, runde Filmtabletten.
 Ropinal 4 mg: Braune, runde Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Behandlung des Morbus Parkinson unter folgenden Gegebenheiten:

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

- 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).

- Zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Parkinson Erkrankung

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 während der ersten Woche 0,25 mg dreimal täglich betragen. Danach kann die Ropinirol-Dosis nach folgendem Schema in dreimal täglich 0,25 mg-Schritten erhöht werden:

Siehe Tabelle oben

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 an-

fänglichen 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 Dopamin-Agonisten auf Ropinirol sind die Absetzrichtlinien des Zulassungsinhabers zu beachten, bevor die Ropinirol-Therapie begonnen wird.

Beendigung der Therapie:

Ebenso wie andere Dopamin-Agonisten sollte auch Ropinirol durch Verringerung der Anzahl der täglichen Dosen über einen Zeitraum von einer Woche schrittweise abgesetzt werden. Bei abruptem Absetzen einer dopaminergen Therapie wurden Symptome beschrieben, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hindeuten.

Restless-Legs-Syndrom

Erwachsene

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

Therapiebeginn (Woche 1):

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

Therapieschema (ab der zweiten Woche):

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

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

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

Siehe Tabelle auf Seite 2

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

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

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

Beendigung der Therapie:

Ropinirol sollte durch Verringerung der Anzahl der täglichen Dosen über einen Zeitraum von einer Woche schrittweise abgesetzt werden. Bei abruptem Absetzen einer dopaminergen Therapie wurden Symptome beschrieben, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hindeuten.

Generelle Informationen für beide Indikationen

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Die Ropinirol-Clearance ist bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber um ungefähr 15 % vermindert. Obwohl eine Dosisanpassung nicht erforderlich ist, sollte die Dosis an Ropinirol unter sorgfältiger Überwachung der Verträglichkeit individuell 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 Ropinirol-Clearance beobachtet, so dass eine Dosisanpassung in dieser Patientengruppe nicht erforderlich erscheint.

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

Niereninsuffizienz bei Parkinson-Erkrankung: 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).

Niereninsuffizienz bei 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).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Gelborange S Aluminiumsalz (für Ropinal 3 mg) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ohne regelmäßige Hämodialyse-Behandlung.
- Leberinsuffizienz.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ropinirol wurde mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, vor allem bei Patienten mit Morbus Parkinson. Gelegentlich wurde über plötzliches Einschlafen bei Alltagsaktivitäten berichtet. In einigen Fällen traten solche Episoden ohne vorherige Warnzeichen oder unbewusst auf. Die Patienten müssen hierüber informiert und darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie während der Behandlung mit Ropinirol ein Kraftfahrzeug führen oder eine Maschine bedienen.

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

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

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuer sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Dopamin-Agonisten, 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.

Bei abruptem Absetzen einer dopaminergen Therapie wurden Symptome beschrieben, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hindeuten. Es wird daher empfohlen, die Behandlung auszuschleichen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten können ein starkes Verlangen nach dopaminergen Arzneimitteln in hohen Dosen, die über den zur Kontrolle der motorischen Symptome erforderlichen liegen, entwickeln (bezeichnet als dopaminerges Dysregulations-Syndrom).

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.

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

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Ropinal

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

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

Neuroleptika und andere zentralwirksame Dopaminantagonisten wie Sulpirid oder Metoclopramid können die Wirksamkeit von Ropinirol herabsetzen; daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel vermieden werden.

Erhöhte Ropinirol-Spiegel im Plasma wurden bei Patienten unter Behandlung mit 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 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 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.

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

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.

Es ist bekannt, dass Rauchen den CYP1A2-Metabolismus induziert, daher kann bei Patienten, die während der Behandlung mit Ropinirol mit dem Rauchen anfangen oder aufhören, eine Dosisanpassung erforderlich sein.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da das mögliche Risiko für den Menschen nicht bekannt ist, wird empfoh-

len, Ropinirol während der Schwangerschaft nicht anzuwenden, es sei denn, der mögliche Nutzen für den Patienten überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Ropinirol sollte 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

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 Organklassen und absoluter Häufigkeit (alle berichteten Ereignisse) aufgelistet. Es ist aufgeführt, ob diese Nebenwirkungen in klinischen Prüfungen mit Ropinirol als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa auftraten.

Nebenwirkungen bei Morbus Parkinson

Siehe oben stehende Tabelle auf Seite 4

Plötzliches Einschlafen und Somnolenz

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

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).

Nebenwirkungen beim Restless-Legs-Syndrom

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

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

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

Siehe unten stehende Tabelle auf Seite 4

Nebenwirkungen aus anderen klinischen Studien zu RLS

Siehe unten stehende Tabelle auf Seite 4

Einige Patienten können ein dopaminerges Dysregulations-Syndrom entwickeln (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 Dopaminantagonisten gehören, wie z.B. Domperidon, können bei Bedarf angewendet werden.

Ropinal 3 mg enthält den Farbstoff Gelborange S. Dieser Farbstoff kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Ropinirol-Überdosierung stehen im 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: Antiparkinsonmittel, Dopaminerge Mittel, Dopamin-Agonisten, ATC-Code: N04BC04.

Ropinirol ist ein nicht ergoliner D2/D3-Dopaminantagonisten, der die Dopamin-Rezeptoren im Striatum stimuliert.

Parkinson Erkrankung

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

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

Restless-Legs-Syndrom klinische Wirksamkeit

Ropinirol sollte nur Patienten mit mittelschwerem bis schwerem idiopathischen Restless-Legs-Syndrom verordnet werden. Das mittelschwere bis schwere idiopathische Restless-Legs-Syndrom liegt üblicherweise

Nebenwirkungen bei Morbus Parkinson

Organklasse	Sehr häufig ($< 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urticaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz)
Psychiatrische Erkrankungen		Halluzinationen, Verwirrtheit ²	psychotische Reaktionen (andere als Halluzinationen), einschließlich Delir, Wahnsymptome, paranoide Störungen	Impulskontrollstörungen (pathologische Spielsucht, Libidoesteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang; siehe Abschnitt 4.4), Dopaminerges Dysregulations-Syndrom (siehe Abschnitt 4.4), Aggression ³
Erkrankungen des Nervensystems	übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz) ² , Synkope ¹ , Dyskinesie ²	Benommenheit, einschließlich (Dreh-) Schwindel ²	plötzliches Einschlafen, übermäßige Tagesmüdigkeit ²	
Gefäßerkrankungen			orthostatische Hypotonie oder Hypotonie (in seltenen Fällen ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) von schwerer Ausprägung) ²	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit ²	Sodbrennen ² , Erbrechen ¹ , Bauchschmerzen ¹		
Leber- und Gallenerkrankungen				hepatische Reaktionen, vor allem Anstieg der Leberenzyme ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Peripheres Ödem (einschließlich Beinödem) ¹		

¹ Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Monotherapie auftraten

² Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Kombinationstherapie auftraten

³ Aggression war sowohl mit psychotischen Reaktionen als auch mit zwanghaften Symptomen verbunden.

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

Organklasse	Sehr häufig ($< 1/10$)	Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)
Psychiatrische Erkrankungen		Nervosität	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems		Synkope, übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz), Schwindel (einschließlich Vertigo)	
Gefäßerkrankungen			Orthostatische Hypotonie, Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit	Schmerzen im Abdomen	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit	

Nebenwirkungen aus anderen klinischen Studien zu RLS

Organklasse	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)	

bei RLS-Patienten dann vor, wenn sie an Schlafstörungen oder an starken Missempfindungen in den Gliedmaßen leiden.

In den vier 12-wöchigen Studien zur Wirksamkeit wurden Patienten mit Restless-Legs-Syndrom randomisiert der Ropinirol- oder Placebo-Gruppe zugeordnet und die Veränderungen auf der IRLS-Skala in Woche 12 mit den Ausgangswerten verglichen.

Die durchschnittliche Dosis Ropinirol betrug bei den mittelschweren bis schweren Fällen 2,0 mg pro Tag. In einer kombinierten Analyse von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom aus den vier 12-wöchigen Studien betrug der adjustierte Behandlungsunterschied gegenüber dem Ausgangswert auf der IRLS-Gesamtskala in Woche 12 bei der

Last-Observation-Carried-Forward (LOCF)-Intention-To-Treat-Population -4,0 Punkte (95 % CI -5,6; -2,4; $p < 0,0001$; Ausgangswerte und durchschnittliche LOCF IRLS Punktzahl in Woche 12: Ropinirol 28,4 bzw. 13,5 und Placebo 28,2 bzw. 17,4).

Eine 12-wöchige Placebokontrollierte Polysomnographie-Studie bei RLS-Patienten untersuchte die Wirkung einer Behandlung

mit Ropinirol auf die periodischen Beinbewegungen (Periodic Leg Movements, PLM) während des Schlafes. Ein statistisch signifikanter Unterschied bei den periodischen Beinbewegungen zwischen Ropinirol und Placebo wurde vom Studienbeginn bis Woche 12 beobachtet.

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

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

Studie zur 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

Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist gering (10 % bis 40 %).

Wie aufgrund seiner hohen Lipophilie zu erwarten, zeigt Ropinirol ein großes Verteilungsvolumen (ungefähr 7 l/kg).

Biotransformation

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

Linearität

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

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. Deshalb ist die empfohlene Maximaldosierung bei diesen Patienten mit RLS begrenzt auf 3 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2). Die empfohlene Maximal-Dosierung bei Parkinson-Patienten ist begrenzt auf 18 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche untersucht bei Restless Legs Syndrom

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“).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

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

Toxikologie

Das toxikologische Profil wird hauptsächlich durch die pharmakologische Wirkung von Ropinirol bestimmt: Verhaltensänderungen, Hypoprolaktinämie, Blutdruckabfall und Abnahme der Herzfrequenz, Ptose und erhöhter Speichelfluss. Nur bei der Albino-Ratte wurde in einer Langzeitstudie mit einer Höchstdosis (50 mg/kg/Tag) eine Degeneration der Retina beobachtet, 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 Zweijahrestudien 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.

Morbus Parkinson

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).

RLS-Syndrom

Die IC_{50} ist mindestens 30-mal höher als die erwartete maximale Plasmakonzentration bei Patienten, die mit der höchsten empfohlenen Dosis (4 mg/Tag) behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400, Polysorbat 80 [pflanzlich].

Zusätzlich bei Ropinal 0,5 mg:

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Zusätzlich bei Ropinal 1 mg:

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E 172), Indigocarmin Aluminiumsalz (E 132).

Zusätzlich bei Ropinal 2 mg:

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Indigocarmin Aluminiumsalz (E 132).

Zusätzlich bei Ropinal 3 mg:

Carmin (E120), Indigocarmin Aluminiumsalz (E 132), Gelborange S Aluminiumsalz (E 110).

Zusätzlich bei Ropinal 4 mg:

Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen (II,III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen:

3 Jahre

PVC/Aclar/Aluminium-Blisterpackungen:

2 Jahre

HDPE Flaschen:

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen:

Nicht über 30 °C lagern.

PVC/Aclar/Aluminium-Blisterpackungen:

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

HDPE Flaschen:

Nicht über 30 °C lagern. Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen oder PVC/Aclar/Aluminium-Blisterpackungen sowie HDPE Flaschen mit kindergesichertem PP-Verschluss.

Ropinal 0,25 mg:

Packungen mit 12, 21, 28, 42 und 84 Filmtabletten.

Ropinal 0,5 mg:

Packungen mit 21, 28, 42 und 84 Filmtabletten.

Ropinal 1 mg:

Packungen mit 28, 42 und 84 Filmtabletten.

Ropinal 2/ 3/ 4 mg:

Packungen mit 21, 42 und 84 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel

Münchener Straße 15

06796 Brehna

Tel.: 034954/247-0

Fax: 034954/247-100

8. ZULASSUNGNUMMERN

Ropinal 0,25 mg: 68867.00.00

Ropinal 0,5 mg: 68868.00.00

Ropinal 1 mg: 68869.00.00

Ropinal 2 mg: 68870.00.00

Ropinal 3 mg: 68871.00.00

Ropinal 4 mg: 68872.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

23. Oktober 2008/01. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

06.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt