

## 1. Bezeichnung der Arzneimittel

**Ropinirol Heumann 0,25 mg Filmtabletten**

**Ropinirol Heumann 0,5 mg Filmtabletten**

**Ropinirol Heumann 1 mg Filmtabletten**

**Ropinirol Heumann 2 mg Filmtabletten**

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine **Ropinirol Heumann 0,25 mg Filmtablette** enthält 0,285 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 0,25 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
51,54 mg Lactose in jeder Ropinirol Heumann 0,25 mg Filmtablette.

Eine **Ropinirol Heumann 0,5 mg Filmtablette** enthält 0,57 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 0,5 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
51,54 mg Lactose in jeder Ropinirol Heumann 0,5 mg Filmtablette.

Eine **Ropinirol Heumann 1 mg Filmtablette** enthält 1,14 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 1 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
51,54 mg Lactose in jeder Ropinirol Heumann 1 mg Filmtablette.

Eine **Ropinirol Heumann 2 mg Filmtablette** enthält 2,28 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 2 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
51,54 mg Lactose in jeder Ropinirol Heumann 2 mg Filmtablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette

**Ropinirol Heumann 0,25 mg Filmtabletten**

Weiß bis gebrochen weiß, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Ropinirol Heumann 0,5 mg Filmtabletten**

Gelbe, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Ropinirol Heumann 1 mg Filmtabletten**

Grüne, kapselförmige, beidseitig gewölbte Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

**Ropinirol Heumann 2 mg Filmtabletten**

Hellrosafarbene, kapselförmige, bikonvexe Filmtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.  
Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur 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).

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

#### 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:

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

##### Therapieschema

Nach der anfänglichen Aufdosierung kann die Dosis wöchentlich um 0,5 mg 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 aufrecht erhalten 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 schrittweise Aufdosierung in Betracht gezogen werden (siehe oben).

Wenn Ropinirol als Adjuvans zur Levodopa-Therapie angewendet wird, kann die gleich-

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

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

#### 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 Tabelle 1 dargestellt.

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

**Tabelle 1**  
**Aufdosierung**

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

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

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

### **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).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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**

#### Besondere Warnhinweise

Ropinirol wurde mit übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, vor allem bei Patienten mit Morbus-Parkinson. Gelegentlich wurde über plötzlichem 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 Maschinen bedienen.

Patienten, bei denen übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz) und/oder plötzlichem Einschlafen aufgetreten sind, dürfen keine Kraftfahrzeuge 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 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.

Bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (insbesondere Koronarinsuffizienz) 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 Rest-

less-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 (zeitlicher Vorverlagerung der Beschwerden im Tagesverlauf, erhöhte Intensität oder Ausbreitung der Symptome auf vorher nicht betroffene Gliedmaßen) oder frühmorgendliches 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).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-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 zentral wirksame Dopaminantagonisten wie Sulpirid oder Metoclopramid können die Wirksamkeit von Ropinirol vermindern; 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 (HRT) stehen, kann mit der Ropinirol-Behandlung in der üblichen Weise begonnen werden. Wenn jedoch eine Hormonsubstitutionstherapie während der Behandlung mit Ropinirol abgesetzt oder begonnen wird, kann abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung eine Dosisanpassung von Ropinirol erforderlich sein.

Ropinirol wird in erster Linie durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert. Eine Pharmakokinetik-Studie (mit einer Ropinirol-Dosierung von 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 potentielles Risiko für Nebenwirkungen. Daher muss gegebenenfalls bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, deren Dosis angepasst werden, wenn die Patienten zusätzlich Arzneimittel erhalten, die CYP1A2 hemmen, z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin. Dies gilt auch, wenn diese Arzneimittel wieder abgesetzt werden.

Auf der Grundlage von *In-vitro*-Daten ist das Potential 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.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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 potentielle Risiko für den Fötus.

Ropinirol soll 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 aussetzen 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 Arzneimittel-Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet. Die Häufigkeiten, die anhand der Daten aus klinischen Studien und als Überschreitung der Häufigkeit im Vergleich zu Placebo ermittelt wurden, sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) oder nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

##### Nebenwirkungen bei Parkinson-Erkrankung

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Systemorganklassen 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.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem 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, paranoide Störungen

##### Impulskontrollstörungen:

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

##### Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Kombinationstherapie auftraten:

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 wurde gelegentlich mit übermäßiger Tagesmüdigkeit und Episoden von plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht.

##### Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Monotherapie auftraten:

Sehr häufig: Synkope

##### Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Kombinationstherapie auftraten:

Sehr häufig: Dyskinesie. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson können während der anfänglichen Aufdosierung von Ropinirol Dyskinesien auftreten. In klinischen Prüfungen wurde gezeigt, dass eine Dosisreduktion von Levodopa Dyskinesien vermindern kann (siehe Abschnitt 4.2).

##### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Orthostatische Hypotonie, Hypotonie

Orthostatische Hypotonie oder Hypotonie sind in seltenen Fällen von schwerer Ausprägung.

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit  
Häufig: Sodbrennen

##### Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Monotherapie auftraten:

Häufig: Erbrechen, Bauchschmerzen

##### Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: Hepatische Reaktionen, vor allem Anstieg der Leberenzyme

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Monotherapie auftraten:  
Häufig: Beinödem

##### 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.

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

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

##### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Nervosität  
Gelegentlich: Verwirrtheit

##### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Synkope, übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz), Schwindel (einschließlich Vertigo)

##### Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Orthostatische Hypotonie, Hypotonie

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Erbrechen, Übelkeit  
Häufig: Schmerzen im Abdomen

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Müdigkeit

##### Nebenwirkungen aus anderen klinischen Studien zu RLS

##### Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Halluzinationen

##### Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Augmentation, frühmorgendliches Reboundphänomen (siehe Abschnitt 4.4)

##### Vorgehen bei Nebenwirkungen

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

#### Weitere Erfahrungen mit Ropinirol

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

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

##### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Halluzinationen, Verwirrtheit  
Gelegentlich: Gesteigerte Libido

##### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Synkope, Dyskinesie, übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz)

##### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit  
Häufig: Erbrechen, Schmerzen im Abdomen, Sodbrennen

##### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Beinödem

#### Berichte nach Markteinführung

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

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

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

Bei Morbus Parkinson ist Ropinirol mit dem Auftreten von übermäßiger Schläfrigkeit (Somnolenz) verbunden und wurde gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) mit übermäßiger Tagesmüdigkeit und Episoden von plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht. 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.

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://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: Dopaminerge Mittel, Dopamin-Agonisten  
ATC-Code: N04BC04

Ropinirol ist ein nicht ergoliner D2/D3-Dopamin-Agonist, der die Dopaminrezeptoren 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.

##### Klinische Wirksamkeit bei Restless-Legs-Syndrom

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

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

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

Eine kombinierte Auswertung der Daten von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom aus den vier 12-wöchigen placebokontrollierten Studien zeigte, dass Patienten, die mit Ropinirol behandelt wurden, von signifikanten Ver-

besserungen 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 betragen: Schlafstörungen ( $-15,2$  Punkte [95 % KI  $-19,37$ ;  $-10,94$ ;  $p < 0,0001$ ]), Schlafdauer (0,7 Stunden [95 % KI 0,49; 0,94];  $p < 0,0001$ ), Schlafgüte (18,6 Punkte [95 % KI 13,77; 23,45;  $p < 0,0001$ ]) und Tagesmüdigkeit ( $-7,5$  Punkte [95 % KI  $-10,86$ ;  $-4,23$ ;  $p < 0,0001$ ]).

Die Wirksamkeit von Ropinirol in der Langzeitbehandlung wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten 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 nichtretardierter 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 nichtretardierter 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 mäßiger 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 Maximaldosierung 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

#### Reproduktionstoxizität

Die Verabreichung von Ropinirol an trächtige Ratten in maternal toxischen Dosen resultierte in einer Abnahme des fötalen Körpergewichts bei Dosen von 60 mg/kg Körpergewicht/Tag (dies entspricht ungefähr der doppelten AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis), in einer

Zunahme von fötalen Todesfällen bei 90 mg/kg Körpergewicht/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 Körpergewicht/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 Körpergewicht/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 Albinoratte wurde in einer Langzeitstudie mit einer Höchstdosis (50 mg/kg Körpergewicht/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 Körpergewicht/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, Magnesiumstearat [pflanzlich], Hypromellose.

##### Filmüberzug:

Hypromellose, Titandioxid (E 171), Macrogol 400.

Zusätzlich für Ropinirol Heumann 0,25 mg Filmtabletten:  
Polysorbat 80

Zusätzlich für Ropinirol Heumann 0,5 mg Filmtabletten:

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

Zusätzlich für Ropinirol Heumann 1 mg Filmtabletten:

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

Zusätzlich für Ropinirol Heumann 2 mg Filmtabletten:

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

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit einem kindergesicherten PP-Schraubverschluss und einem Behälter mit Silicagel als Trockenmittel mit 12, 21 **[N1]**, 28 **[N1]**, 42 **[N2]** (als Einzelpackung mit 42, oder als Bündelpackung bestehend aus 2  $\times$  21) und 84 **[N3]** (als Einzelpackung mit 84, oder als Bündelpackung bestehend aus 3  $\times$  28 oder 4  $\times$  21) Filmtabletten.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

### 7. Inhaber der Zulassung

#### HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG  
Südwestpark 50 • 90449 Nürnberg  
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667  
E-Mail: info@heumann.de

#### Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH  
Südwestpark 50  
90449 Nürnberg

### 8. Zulassungsnummern

Ropinirol Heumann 0,25 mg Filmtabletten:  
69050.00.00

Ropinirol Heumann 0,5 mg Filmtabletten:  
69051.00.00

Ropinirol Heumann 1 mg Filmtabletten:  
69052.00.00

Ropinirol Heumann 2 mg Filmtabletten:  
69053.00.00

#### 9. Datum der Erteilung der Zulassungen/Verlängerung der Zulassungen

29.10.2008/20.06.2013

### 10. Stand der Information

10/2013

### 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

**FachInfo-Service**

Postfach 11 01 71

10831 Berlin