

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Ropinirol-ratiopharm® 0,25 mg Filmtabletten**

**Ropinirol-ratiopharm® 0,5 mg Filmtabletten**

**Ropinirol-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten**

**Ropinirol-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten**

**Ropinirol-ratiopharm® 3 mg Filmtabletten**

**Ropinirol-ratiopharm® 4 mg Filmtabletten**

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Ropinirol-ratiopharm® 0,25 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 0,25 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine **Ropinirol-ratiopharm® 0,25 mg Filmtablette** enthält 88,615 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

**Ropinirol-ratiopharm® 0,5 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 0,5 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine **Ropinirol-ratiopharm® 0,5 mg Filmtablette** enthält 88,344 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

**Ropinirol-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 1 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine **Ropinirol-ratiopharm® 1 mg Filmtablette** enthält 87,803 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

**Ropinirol-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 2 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine **Ropinirol-ratiopharm® 2 mg Filmtablette** enthält 86,720 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

**Ropinirol-ratiopharm® 3 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 3 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine **Ropinirol-ratiopharm® 3 mg Filmtablette** enthält 130,080 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

**Ropinirol-ratiopharm® 4 mg Filmtabletten**

Jede Filmtablette enthält 4 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine **Ropinirol-ratiopharm® 4 mg Filmtablette** enthält 173,440 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

**Ropinirol-ratiopharm® 0,25 mg Filmtabletten**

Die Filmtablette ist rund (7 mm im Durchmesser), weiß und bikonvex und trägt auf einer Seite die Prägung „R0.25“.

**Ropinirol-ratiopharm® 0,5 mg Filmtabletten**

Die Filmtablette ist rund (7 mm im Durchmesser), gelb und bikonvex und trägt auf einer Seite die Prägung „R0.5“.

**Ropinirol-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten**

Die Filmtablette ist rund (7 mm im Durchmesser), grün und bikonvex und trägt auf einer Seite die Prägung „R1“.

**Ropinirol-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten**

Die Filmtablette ist rund (7 mm im Durchmesser), rosafarben und bikonvex und trägt auf einer Seite die Prägung „R2“.

**Ropinirol-ratiopharm® 3 mg Filmtabletten**

Die Filmtablette ist rund (8,5 mm im Durchmesser), violett und bikonvex und trägt auf einer Seite die Prägung „R3“.

**Ropinirol-ratiopharm® 4 mg Filmtabletten**

Die Filmtablette ist rund (9,5 mm im Durchmesser), orangefarben und bikonvex und trägt auf einer Seite die Prägung „R4“.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

## 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Morbus Parkinson:

- als Monotherapie im frühen Stadium, um eine Levodopa-Therapie hinauszuzögern.
- in Kombination mit Levodopa in späteren Krankheitsstadien, wenn die Wirkung von Levodopa nachlässt oder unregelmäßig wird und Schwankungen auftreten („End-of-Dose“- oder „On-Off“-Fluktuationen).

Symptomatische Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms in Dosen von bis zu 4 mg/Tag (siehe Abschnitt 5.1).

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Eine individuelle Einstellung der Dosis unter Berücksichtigung von Wirksamkeit und Verträglichkeit wird empfohlen.

**Erwachsene****Morbus Parkinson**

Ropinirol wird dreimal täglich eingenommen, vorzugsweise zu den Mahlzeiten, um die gastrointestinale Verträglichkeit zu erhöhen.

Behandlungsbeginn: Die Anfangsdosis beträgt während der ersten Woche 0,25 mg Ropinirol dreimal täglich. Anschließend wird die Dosis, wie in der nachfolgenden Tabelle 1 angegeben, schrittweise um jeweils 0,25 mg dreimal täglich erhöht:

**Tabelle 1 – Aufdosierung von Ropinirol (Morbus Parkinson)**

Woche	1	2	3	4
Einzeldosis (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Tagesgesamt-dosis (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

Behandlungsschema: 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 zwischen 3 und 9 mg Ropinirol/Tag erwartet werden. Wird keine ausreichende Symptomlinderung erzielt oder ist diese nicht von Dauer, kann die Ropinirol-Dosis bis auf 24 mg/Tag gesteigert werden. Dosierungen von mehr als 24 mg/Tag wurden nicht untersucht und diese Dosis sollte nicht überschritten werden.

Wenn die Behandlung für einen oder mehrere Tage ausgesetzt wird, ist zu erwägen, sie mit einer erneuten Aufdosierung fortzusetzen (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 Hinweise zum Absetzen des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers zu beachten, bevor mit der Ropinirol-Therapie begonnen wird.

Wie auch bei anderen Dopaminagonisten muss die Behandlung mit Ropinirol schrittweise beendet werden, indem über einen Zeitraum von einer Woche die Anzahl der Tagesdosen verringert wird.

**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.

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 Do-

sen 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.

#### Idiopathisches Restless-Legs-Syndrom

Ropinirol sollte unmittelbar vor dem Zu-Bett-Gehen, kann jedoch auch bis zu drei Stunden vorher eingenommen werden. Ropinirol kann mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um die gastrointestinale Verträglichkeit zu erhöhen.

#### Behandlungsbeginn (Woche 1):

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt an den ersten zwei Tagen 0,25 mg Ropinirol einmal täglich (Einnahme wie oben beschrieben). Wird diese Dosis gut vertragen sollte sie für den verbleibenden Zeitraum der ersten Woche auf 0,5 mg Ropinirol einmal täglich erhöht werden.

#### Behandlungsschema (ab Woche 2):

Nach Behandlungsbeginn sollte die Tagesdosis erhöht werden, bis eine optimale Wirkung erzielt wird. In klinischen Studien an Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom betrug die durchschnittliche Dosis 2 mg Ropinirol einmal täglich.

Die Dosis kann in der zweiten Woche bis auf 1 mg Ropinirol einmal täglich erhöht werden. Anschließend kann sie in den nachfolgenden zwei Wochen um jeweils 0,5 mg/Woche auf 2 mg Ropinirol einmal täglich gesteigert werden. Um eine optimale Wirkung zu erzielen kann es bei einigen Patienten notwendig sein, die Dosis schrittweise auf eine Höchstdosis von 4 mg Ropinirol einmal täglich zu erhöhen. In klinischen Studien wurde die Dosis um 0,5 mg/Woche auf 3 mg einmal täglich und anschließend um 1 mg bis zur maximal empfohlenen Dosis von 4 mg Ropinirol einmal täglich erhöht (siehe Tabelle 2). Dosen von mehr als 4 mg einmal täglich wurden bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom nicht untersucht.

**Tabelle 2 – Aufdosierung von Ropinirol (Restless-Legs-Syndrom)**

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

\* Bei einigen Patienten, um eine optimale Wirkung zu erzielen.

Nach einer Behandlungsdauer von drei Monaten sollte das Ansprechen des Patienten auf Ropinirol beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.1). Dabei sind die verordnete Dosis und die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung zu überdenken. Wenn die Behandlung für mehr als ein paar Tage unterbrochen wurde, sollte eine erneute Einstellung mit oben genanntem Aufdosierungsschema erfolgen.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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.

#### Allgemeine Informationen für alle Anwendungsgebiete

##### Kinder und Jugendliche

**Ropinirol-ratiopharm®** wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund fehlender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 5.2).

##### Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist die Clearance von Ropinirol vermindert. Eine Dosiserhöhung hat schrittweise zu erfolgen und muss sich am symptomatischen Ansprechen orientieren.

##### Eingeschränkte Leberfunktion

**Ropinirol-ratiopharm®** ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) ohne regelmäßige Hämodialyse-Behandlung
- Leberfunktionsstörung

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

Bei Patienten mit Morbus Parkinson wurde Ropinirol gelegentlich mit Somnolenz und episodenhaftem plötzlichem Einschlafen während der täglichen Aktivitäten in Verbindung gebracht, die in einigen Fällen unerwartet oder ohne Warnsignale auftraten (siehe Abschnitt 4.8). Derartige Ereignisse sind jedoch beim Restless-Legs-Syndrom sehr selten. Dennoch müssen alle Patienten über dieses Phänomen aufgeklärt und darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ropinirol beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein. Patienten, bei denen es zu Somnolenz und/oder einer Episode mit plötzlichem Einschlafen gekommen ist, dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeuges setzen oder Maschinen bedienen. Darüber hinaus kann eine Dosisreduktion oder Beendigung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit schweren psychotischen Erkrankungen sollten nur mit Dopaminagonisten behandelt werden, wenn der potenzielle Nutzen das Risiko überwiegt.

Ropinirol sollte nicht zur Behandlung einer Neuroleptika-Akathisie, Tasikinesie (durch Neuroleptika induzierter zwanghafter Antrieb, umher zu gehen) oder eines sekundären Restless-Legs-Syndroms (verursacht durch z.B. Nierenfunktionsstörung, Eisenmangelanämie oder Schwangerschaft) angewendet werden.

Unter einer Behandlung mit Ropinirol kann eine paradoxe Verschlechterung eines Restless-Legs-Syndroms mit zeitlicher Vorverlagerung der Beschwerden im Tagesverlauf (Augmentation) sowie Wiedereinsetzen der Symptome in den frühen Morgenstunden (frühmorgendliches Rebound-Phänomen) beobachtet werden. In diesem Fall ist die Behandlung zu überprüfen und möglicherweise eine Dosisanpassung oder Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Wegen der Gefahr einer Hypotonie sollten Patienten mit schwerer Herz-Kreislauf-Erkrankung (insbesondere solche mit Koronarsuffizienz) mit Vorsicht behandelt werden, und es wird empfohlen, den Blutdruck zu kontrollieren, besonders zu Beginn der Behandlung.

##### 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-ratiopharm®**, behandelt werden, Verhaltensauffälligkeiten im Sinne von Impulskontrollstörungen auftreten können, einschließlich pathologischer Spielsucht, Libidoerregung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Einkaufen, Essattacken und Esszwang. Wenn sich solche Symptome entwickeln, sollte eine Dosisreduktion bzw. eine ausschleichende Behandlung in Erwägung gezogen werden.

##### 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).

**Ropinirol-ratiopharm®** 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

Ropinirol wird hauptsächlich über das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert. In einer Pharmakokinetik-Studie (mit einer Ropinirol-Dosis von 2 mg dreimal täglich) erhöhte Ciprofloxacin die  $C_{max}$ - und AUC-Werte von Ropinirol um 60 % bzw. 84 %. Daraus ergibt sich ein potenzielles Risiko für Nebenwirkungen. Daher muss gegebenenfalls bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, die Ropinirol-Dosis angepasst werden, wenn die Patienten zusätzlich Arzneimittel erhalten, die CYP1A2 hemmen, wie z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder

Fluvoxamin. Dies gilt auch, wenn diese Arzneimittel wieder abgesetzt werden.

Eine Pharmakokinetik-Studie zu Interaktionen zwischen Ropinirol (in einer Dosis von 2 mg dreimal täglich) und Theophyllin, einem Substrat von CYP1A2, zeigte keine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol oder Theophyllin. Daher wird nicht erwartet, dass Ropinirol mit dem Metabolismus anderer Arzneimittel konkurriert, die über CYP1A2 metabolisiert werden.

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 werden.

Erhöhte Ropinirol-Plasmakonzentrationen wurden bei Patienten unter Hormonersatztherapie beobachtet. Bei Patienten, die bereits unter Hormonersatztherapie stehen, kann die Ropinirol-Behandlung in der üblichen Weise begonnen werden. Wenn jedoch eine Hormonersatztherapie während der Behandlung mit Ropinirol abgesetzt oder begonnen wird, kann abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung eine Dosisanpassung von Ropinirol erforderlich sein.

Zwischen Ropinirol und Levodopa oder Domperidon wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen beobachtet, die eine Dosisanpassung eines der Arzneimittel erforderlich machen würde.

Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten, wie Sulpirid oder Metoclopramid, können die Wirksamkeit von Ropinirol vermindern, weswegen die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Ropinirol zu vermeiden ist.

Es liegen keine Daten zum Wechselwirkungspotenzial zwischen Ropinirol und Alkohol vor. Wie auch bei anderen zentral wirksamen Arzneimitteln sind die Patienten davor zu warnen, Ropinirol gemeinsam mit Alkohol einzunehmen.

Die gleichzeitige Anwendung von Ropinirol mit Antihypertensiva und Antiarrhythmika wurde nicht untersucht.

In einer Studie an Patienten mit Morbus Parkinson, die Digoxin erhielten, wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, die eine Dosisanpassung erforderlich gemacht hätte.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Die Datenlage zur Anwendung von Ropinirol bei Schwangeren ist unzureichend.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da das mögliche Risiko für den Menschen nicht bekannt ist, sollte Ropinirol während der Schwangerschaft nicht verwendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen für die Patientin ist größer als das mögliche Risiko für den Fetus.

##### Stillzeit

Ropinirol sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden, da es die Milchsekretion hemmen kann.

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

**Ropinirol-ratiopharm®** kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Die Patienten müssen darauf hingewiesen werden, dass es zu Benommenheit (mit Schwindel) kommen kann.

Mit Ropinirol behandelte Patienten, bei denen es zu Somnolenz und/oder plötzlichem Einschlafen kommt, müssen darüber informiert werden, kein Kraftfahrzeug zu führen oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine beeinträchtigte Wachsamkeit sie selbst oder andere dem Risiko schwerer Verletzungen oder einer Lebensgefahr aussetzen kann (z.B. Bedienen von Maschinen). Dies gilt so lange, bis solche Nebenwirkungen nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Arzneimittelnebenwirkungen werden nachfolgend nach Organklasse und Häufigkeit aufgeführt. 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 (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Anwendung von Ropinirol bei Morbus Parkinson

Im Folgenden sind die Arzneimittelnebenwirkungen aufgeführt, die bei Patienten mit Morbus Parkinson beschrieben wurden, die eine Ropinirol-Monotherapie und Zusatztherapie in Dosen von bis zu 24 mg/Tag erhielten, und die häufiger als unter Placebo

beobachtet wurden. Des Weiteren sind Daten nach Markteinführung berücksichtigt.

Siehe Tabelle 3

##### Impulskontrollstörungen

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

#### Anwendung von Ropinirol beim Restless-Legs-Syndrom

Die häufigste Arzneimittelnebenwirkung in klinischen Studien zum Restless-Legs-Syndrom war Übelkeit (etwa 30 % der Patienten). Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mittelschwer ausgeprägt und traten zu Beginn der Behandlung oder bei einer Dosiserhöhung auf. Nur wenige Patienten aus klinischen Studien brachen die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen ab. Tabelle 4 zeigt die Arzneimittelnebenwirkungen, die in den 12-wöchigen klinischen Studien unter Ropinirol um mindestens 1,0 % häufiger als unter Placebo auftraten sowie solche, die gelegentlich auftraten, bei denen aber ein Zusammenhang mit Ropinirol bekannt ist.

Siehe Tabelle 4–6 auf Seite 4

##### Impulskontrollstörungen

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

**Tabelle 3 – Arzneimittelnebenwirkungen bei Morbus Parkinson**

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Halluzinationen Zusatztherapie: Verwirrtheit
Gelegentlich	Psychische Reaktionen (außer Halluzinationen) wie Delir, Wahn, Paranoia
Nicht bekannt	Dopaminerges Dysregulationssyndrom
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Somnolenz Monotherapie: Synkopen Zusatztherapie: Dyskinesien. 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).
Häufig	Benommenheit (mit Schwindel)
Gelegentlich	Plötzliches Einschlafen, starke Somnolenz tagsüber. Ropinirol kann Somnolenz verursachen und ging (gelegentlich) mit starker Tagesmüdigkeit und Episoden plötzlichen Einschlafens einher.
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie, Hypotonie, selten schwer ausgeprägt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Übelkeit
Häufig	Sodbrennen Monotherapie: Schmerzen im Abdomen, Erbrechen
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Hepatische Reaktionen, insbesondere Anstieg der Leberenzyme
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Monotherapie: Beinödeme



**Tabelle 4 – Arzneimittelnebenwirkungen aus 12-wöchigen klinischen Studien zum Restless-Legs-Syndrom (Ropinirol n = 309, Placebo n = 307)**

<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Häufig	Nervosität
Gelegentlich	Verwirrtheit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Synkopen, Somnolenz, Benommenheit (mit Schwindel)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie, Hypotonie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit
Häufig	Schmerzen im Abdomen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig	Müdigkeit

**Tabelle 5 – Arzneimittelnebenwirkungen aus anderen klinischen Studien zum Restless-Legs-Syndrom**

<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Halluzinationen
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig	Augmentation, frühmorgendliches Reboundphänomen (siehe Abschnitt 4.4)

**Tabelle 6 – Berichte nach Markteinführung**

<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Nicht bekannt	Psychische Reaktionen (außer Halluzinationen) wie Delir, Wahn, Paranoia; dopaminerges Dysregulationssyndrom
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr selten	Starke Tagesmüdigkeit, Episoden plötzlichen Einschlafens
<b>Gefäßerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie, Hypotonie, selten schwer ausgeprägt
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	
Sehr selten	Hepatische Reaktionen, insbesondere Anstieg der Leberenzyme

## Maßnahmen bei Nebenwirkungen

Bei Patienten mit erheblichen Nebenwirkungen ist eine Dosisreduktion in Erwägung zu ziehen. Nach Abklingen der Nebenwirkungen kann erneut mit einer schrittweisen Aufdosierung begonnen werden. Falls erforderlich können Antiemetika, die nicht zu den zentral wirksamen Dopaminantagonisten gehören, wie Domperidon, eingesetzt werden.

## 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

Es wird angenommen, dass die Symptome einer Ropinirol-Überdosierung mit seiner dopaminergen Aktivität zusammenhängen. Diese Symptome können durch eine geeignete Behandlung mit Dopaminantagonisten, wie Neuroleptika oder Metoclopramid, gemildert werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminagonisten  
ATC-Code: N04BC04

Ropinirol ist ein nicht ergoliner D2/D3-Dopaminagonist, der striatale Dopaminrezeptoren stimuliert.

### Morbus Parkinson

Morbus Parkinson ist durch einen ausgeprägten Dopamin-Mangel im nigrostriatalen

System gekennzeichnet. Ropinirol bessert diesen Mangel, indem es striatale Dopaminrezeptoren stimuliert.

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

### Restless-Legs-Syndrom

**Ropinirol-ratiopharm®** sollte nur Patienten mit mittelschwerem bis schwerem idiopathischem Restless-Legs-Syndrom verordnet werden. Ein mittelschweres bis schweres idiopathisches Restless-Legs-Syndrom liegt normalerweise bei Patienten vor, die unter Schlafstörungen oder starken Missempfindungen in den Extremitäten leiden.

In den vier 12-wöchigen Studien zur Wirksamkeit wurden Patienten mit Restless-Legs-Syndrom randomisiert der Ropinirol- oder Placebo-Gruppe zugeteilt und die Veränderung auf der IRLS-Skala in Woche 12 wurde mit den Ausgangswerten verglichen. Die mittlere Ropinirol-Dosis betrug bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Erkrankung 2,0 mg/Tag. In einer kombinierten Analyse von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom aus den vier 12-wöchigen Studien betrug der adjustierte Behandlungsunterschied gegenüber dem Ausgangswert auf der IRLS-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 und 13,5; Placebo 28,2 und 17,4).

Eine 12-wöchige placebokontrollierte Polysomnographie-Studie bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom untersuchte die Wirkung einer Behandlung mit Ropinirol auf periodische Beinbewegungen im Schlaf. Von Studienbeginn bis Woche 12 wurde zwischen Ropinirol und Placebo ein statistisch signifikanter Unterschied bei den periodischen Beinbewegungen im Schlaf beobachtet.

Obwohl keine ausreichenden Daten für einen adäquaten Nachweis der langfristigen Wirksamkeit von Ropinirol beim Restless-Legs-Syndrom vorliegen (siehe Abschnitt 4.2) zeigten Patienten, die die Behandlung mit Ropinirol fortsetzten, in einer 36-wöchigen Studie eine signifikant niedrigere Rückfallrate im Vergleich zur Placebogruppe (33 % versus 58 %,  $p = 0,0156$ ).

Eine kombinierte Auswertung der Daten von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom aus den vier 12-wöchigen placebokontrollierten Studien zeigte, dass mit Ropinirol behandelte Patienten bei den Parametern der Medical Outcome Study (Skalenwerte von 0–100 außer bei Schlafdauer) im Vergleich zu Placebo eine signifikante Besserung berichteten. Die bereinigten Behandlungsunterschiede zwischen Ropinirol und Placebo waren: Schlafstörungen (-15,2; 95 % KI -19,37; -10,94;  $p < 0,0001$ ), Schlafdauer (0,7 Stunden; 95 % KI 0,49; 0,94;  $p < 0,0001$ ), Schlafgüte (18,6; 95 % KI 13,77; 23,45;  $p < 0,0001$ ) und Tagesmüdigkeit (-7,5; 95 % KI -10,86; -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Es ist nicht auszuschließen, dass es nach Absetzen der Behandlung mit Ropinirol zu einem Rebound-Phänomen kommt. In klinischen Studien waren die durchschnittlichen IRLS-Gesamtwerte 7–10 Tage nach Therapieabbruch bei den mit Ropinirol behandelten Patienten zwar höher als bei den mit Placebo behandelten Patienten, allerdings überstieg der Schweregrad der Symptome nach Therapieabbruch bei den mit Ropinirol behandelten Patienten im Allgemeinen nicht den Ausgangsbefund.

In den klinischen Studien waren die meisten Patienten kaukasischer Abstammung.

### 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-retardierender 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 etwa 50 % (36 % bis 57 %) und  $C_{\max}$  wird im Durchschnitt 1,5 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Bei Einnahme zusammen mit einer Mahlzeit wird  $C_{\max}$  etwa 2,6 Stunden später erreicht und der maximale Plasmaspiegel um 25 % gesenkt, was keine Wirkung auf die bioverfügbare Menge hat. Die Bioverfügbarkeit von Ropinirol unterliegt großen interindividuellen Schwankungen.

### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist nicht hoch (10–40 %) und hat keinen Einfluss auf die Verteilung, die sehr groß ist (Verteilungsvolumen im Bereich von 7 l/kg).

### Biotransformation

Ropinirol wird hauptsächlich über das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert. Keiner der vielen entstehenden Metaboliten ist an der Wirkung des Arzneimittels beteiligt und der Hauptmetabolit war in Tiermodellen zur Untersuchung der dopaminergen Funktion 100-mal weniger wirksam als Ropinirol.

Ropinirol zeigt *In-vitro*-Daten zufolge in niedrigen therapeutischen Dosen ein geringes Potenzial für eine Hemmung von Cytochrom P450. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Ropinirol in niedrigen therapeutischen Dosen die Pharmakokinetik anderer Arznei-

mittel über einen Cytochrom P450 betreffenden Mechanismus beeinflusst.

### Elimination

Unverändertes Ropinirol und seine Metaboliten werden vorwiegend über die Nieren ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit von Ropinirol beträgt durchschnittlich 6 (3–10) Stunden.

### Linearität

Die Pharmakokinetik von Ropinirol ( $C_{\max}$  und AUC) verläuft im therapeutischen Bereich zwischen 0,25 mg und 4 mg, sowohl nach Einmaldosen als auch nach wiederholter Verabreichung, linear.

### Ältere Patienten

Bei Patienten über 65 Jahren ist einer Reduzierung der systemischen Clearance von Ropinirol um etwa 30 % möglich.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

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 etwa 30 % vermindert. Die orale Clearance der Metaboliten SKF-104557 und SKF-89124 war ebenso um etwa 80 % beziehungsweise 60 % vermindert. Deshalb ist die empfohlene Maximaldosierung bei diesen Patienten mit dem Restless-Legs-Syndrom auf 3 mg/Tag begrenzt, bei diesen Patienten mit Morbus Parkinson auf 18 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2).

### Kinder und Jugendliche

Begrenzte pharmakokinetische Daten an Jugendlichen (12–17 Jahre, n = 9) zeigten, dass die systemische Aufnahme nach Gabe von Einzeldosen von 0,125 mg und 0,25 mg ähnlich war zu derjenigen, die bei Erwachsenen beobachtet wurde (siehe auch Abschnitt 4.2, Absatz „Kinder und Jugendliche“).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Toxikologie

Das toxikologische Profil wird im Wesentlichen durch die pharmakologische Wirkung des Arzneimittels bestimmt: Verhaltensänderungen, Hypoprolaktinämie, Blutdruckabfall und Abnahme der Herzfrequenz, Ptosis und Speichelfluss. Nur bei Albinoratten wurde in einer Langzeitstudie unter einer hohen Dosierung (50 mg/kg) eine Retina-Degeneration beobachtet, die wahrscheinlich mit einer vermehrten Lichtexposition zusammenhängt.

### Gentoxizität

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

### Karzinogenität

In Zweijahresstudien an Mäusen und Ratten mit Dosierungen von bis zu 50 mg/kg gab es bei Mäusen keine Hinweise auf eine karzinogene Wirkung. Bei Ratten zeigten sich substanzspezifische Veränderungen in einer Leydig-Zell-Hyperplasie und testikulären Adenomen, die sich aus der hypopro-

laktinämischen Wirkung von Ropinirol ergaben. Diese Läsionen werden als artspezifisches Phänomen betrachtet und stellen in Bezug auf die klinische Anwendung von Ropinirol kein Risiko dar.

### Reproduktionstoxizität

Die Verabreichung von Ropinirol an trächtige Ratten in für das Muttertier toxischen Dosen führte bei einer Dosis von 60 mg/kg (die ungefähr einer 15-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis) zur Abnahme des fetalen Körpergewichtes, bei einer Dosis von 90 mg/kg (die ungefähr einer 25-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis) zu einer Zunahme von fetalen Todesfällen und bei 150 mg/kg (die ungefähr einer 40-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis) zu Zehenfehlbildungen. Bei Ratten waren bei 120 mg/kg (die ungefähr einer 30-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis) keine teratogenen Wirkungen zu beobachten und bei Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine Entwicklungsbeeinflussung.

### Sicherheitspharmakologie

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Ropinirol den Ionenstrom durch hERG-Kanäle inhibiert. Bei Patienten, die mit 4 mg/Tag behandelt wurden, ist die  $IC_{50}$  30-mal höher als die erwartete maximale Plasmakonzentration. Bei Patienten, die mit 24 mg/Tag behandelt wurden, ist die  $IC_{50}$  5-mal höher (siehe Abschnitt 5.1).

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Talkum

**Ropinirol-ratiopharm® 0,5 mg Filmtabletten** enthält zusätzlich:

Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)

**Ropinirol-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten** enthält zusätzlich:

Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172); Brilliantblau FCF, Aluminiumsalz (E 133), Eisen(II,III)-oxid (E 172)

**Ropinirol-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten** enthält zusätzlich:

Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172)

**Ropinirol-ratiopharm® 3 mg Filmtabletten** enthält zusätzlich:

Carmin (E 120), Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

**Ropinirol-ratiopharm® 4 mg Filmtabletten** enthält zusätzlich:

Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172)

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen:

*Ropinirol-ratiopharm® 0,25 mg Filmtabletten*

Blisterpackungen: 12, 21 und 84 Filmtabletten

*Ropinirol-ratiopharm® 0,5 mg Filmtabletten*

Blisterpackungen: 21, 28 und 84 Filmtabletten

*Ropinirol-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten*

Blisterpackungen: 21 und 84 Filmtabletten

*Ropinirol-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten*

Blisterpackungen: 21, 28 und 84 Filmtabletten

*Ropinirol-ratiopharm® 3 mg Filmtabletten*

Blisterpackungen: 21, 28 und 84 Filmtabletten

*Ropinirol-ratiopharm® 4 mg Filmtabletten*

Blisterpackungen: 21, 28 und 84 Filmtabletten

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

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Ropinirol-ratiopharm® 0,25 mg Filmtabletten*

69020.00.00

*Ropinirol-ratiopharm® 0,5 mg Filmtabletten*

69021.00.00

*Ropinirol-ratiopharm® 1 mg Filmtabletten*

69022.00.00

*Ropinirol-ratiopharm® 2 mg Filmtabletten*

69023.00.00

*Ropinirol-ratiopharm® 3 mg Filmtabletten*

69024.00.00

*Ropinirol-ratiopharm® 4 mg Filmtabletten*

69025.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
20. November 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Oktober 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

## Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Ropinirol-ratiopharm® Filmtabletten

Für **Ropinirol-ratiopharm® 0,25 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 2006 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 30 Probanden im Vergleich zum Referenzpräparat durchgeführt. Da Dosislinearität angenommen werden kann, sind die Ergebnisse dieser Studie auf alle anderen Stärken übertragbar.

### Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Ropinirol** nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Ropinirol-ratiopharm® 0,25 mg** bzw. Referenzpräparat:

	<b>Ropinirol-ratiopharm® 0,25 mg Filmtabletten</b> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{\max}$ [ng/ml]	0,525 ± 0,131	0,513 ± 0,140
$t_{\max}$ [h]	2,03 ± 0,640	2,25 ± 0,800
$AUC_{0-\text{last}}$ [h × ng/ml]	3,446 ± 1,129	3,495 ± 1,410

$C_{\max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{\max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  
 $AUC_{0-\text{last}}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
 MW Mittelwert  
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Ropinirol-ratiopharm® 0,25 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 98,6 % für Ropinirol (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen  $AUC$ ,  $C_{\max}$  und  $t_{\max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

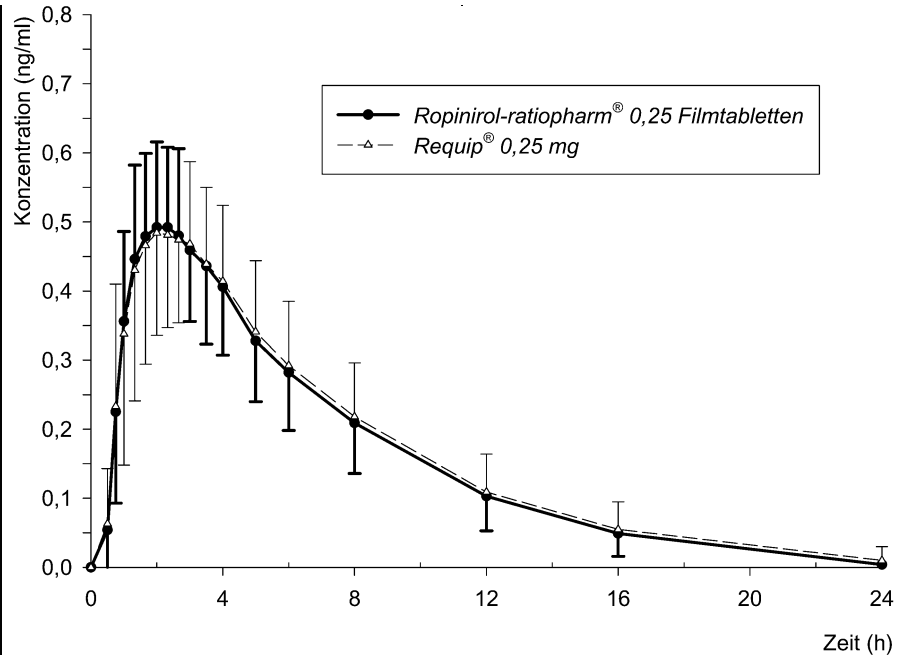


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Ropinirol** nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Ropinirol-ratiopharm® 0,25 mg** bzw. Referenzpräparat.