

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Ropinirol AL 5 mg Filmtabletten

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Eine Filmtablette enthält 5,70 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 5 mg Ropinirol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 101,80 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Filmtablette.

Blaue, runde, bikonvexe Filmtabletten.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Ropinirol AL ist angezeigt 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)

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

**Dosierung**

Erwachsene

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

Ropinirol AL 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

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

Abbruch der Behandlung

Ein plötzlicher Abbruch einer dopaminergen Behandlung kann zur Entwicklung eines malignen neuroleptischen Syndroms (MNS) führen (siehe Abschnitt 4.4).

Ebenso wie andere Dopaminagonisten muss auch Ropinirol durch Verringerung der Anzahl der täglichen Dosen über einen Zeitraum von einer Woche schrittweise abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 mittelschwerer 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 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.

Kinder und Jugendliche

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

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

**Art der Anwendung**

Zum Einnehmen.

**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 Dialyse-Behandlung,
- Leberfunktionsstörung.

**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 Parkinson-Erkrankung. 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. Darüber hinaus sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Arzneimittels erwogen werden.

Patienten mit schwerwiegenden psychotischen Störungen oder schwerwiegenden psychotischen Störungen in ihrer Anamnese sollten nicht mit Dopaminagonisten behandelt werden, es sei denn, der mögliche Nutzen überwiegt das Risiko.

Ropinirol kann ein Dopamin-Dysregulation-Syndrom (DDS) hervorrufen, das zu einem übermäßigen Gebrauch des Arzneimittels führt.

**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, Libidoerregung, Hypersexualität,

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

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

Symptome, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom (MNS) hinweisen, sind im Zusammenhang mit dem plötzlichen Absetzen einer dopaminergen Therapie berichtet worden. Es wird deshalb empfohlen, die Behandlung schrittweise zu beenden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (insbesondere Koronarinsuffizienz) sollten mit Vorsicht behandelt werden; aufgrund der Gefahr einer orthostatischen Hypotonie wird insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Ropinirol eine Überwachung des Blutdrucks empfohlen.

### Dopaminagonisten-Absetzsyndrom

Um die Behandlung von Patienten mit Morbus Parkinson zu beenden, sollte ein Ausschleichen der Behandlung mit Ropinirol durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Ausschleichen oder Absetzen von Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, können nicht-motorische Nebenwirkungen auftreten. Die Symptome umfassen Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen, die stark ausgeprägt sein können. Die Patienten sollten vor Ausschleichen des Dopaminagonisten hierüber informiert und anschließend regelmäßig überwacht werden. Bei anhaltenden Symptomen kann es notwendig sein, die Dosis von Ropinirol vorübergehend zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

### Halluzinationen

Halluzinationen sind bekannte Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Dopaminagonisten und Levodopa. Patienten sollten informiert werden, dass Halluzinationen auftreten können.

### Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat.

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 Interaktion zwischen Ropinirol und Levodopa oder Domperidon, die eine Dosisanpassung eines dieser Arzneimittel erfordern würde.

Neuroleptika und andere zentral wirksame Dopaminantagonisten, wie Sulpirid oder Metoclopramid, können die Wirksamkeit von Ropinirol vermindern. Daher soll die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Ropinirol vermieden werden.

Erhöhte Ropinirolspiegel im Plasma wurden bei Patienten unter Hormonsubstitutionstherapie (HRT) beobachtet. Bei Patienten, die bereits unter Hormonsubstitutionstherapie stehen, kann mit der Ropinirolbehandlung in der üblichen Weise begonnen werden. Wenn jedoch eine HRT während der Behandlung mit Ropinirol abgesetzt oder be-

gonnen 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 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 erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen. Daher muss gegebenenfalls bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, dessen Dosis angepasst werden, wenn die Patienten zusätzlich Arzneimittel erhalten, die CYP1A2 hemmen, z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin, Cimetidin oder Fluvoxamin. Dies gilt auch, wenn diese Arzneimittel wieder abgesetzt werden.

Eine Pharmakokinetik-Studie bei Patienten mit Morbus Parkinson zu Interaktionen zwischen Ropinirol (in einer Dosierung von dreimal täglich 2 mg) und Theophyllin, einem Substrat von CYP1A2, zeigte weder eine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol noch von Theophyllin.

Bei Patienten unter Behandlung mit einer Kombination von Vitamin-K-Antagonisten und Ropinirol wurde über Fälle eines veränderten INR-Wertes berichtet. Eine verstärkte klinische und biologische Überwachung (INR-Wert) ist angebracht.

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

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

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

### Stillzeit

Ropinirol 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 oder des Todes aussetzen kann (z.B. eine Maschine bedienen). Dies gilt so

lange, bis solche Wirkungen nicht mehr auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

## 4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Arzneimittel-Nebenwirkungen nach Organsystem und Häufigkeiten eingeteilt. Es ist aufgeführt, ob diese Nebenwirkungen in klinischen Studien mit Ropinirol als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa auftraten.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

### Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urticaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz).

### Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Halluzinationen

Gelegentlich: psychiatrische Reaktionen (andere als Halluzinationen), einschließlich Delir, Wahnsymptome, paranoide Störungen. Nicht bekannt: Dopamin-Dysregulations-Syndrom (DDS), Aggression\*.

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

### Impulskontrollstörungen

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

### Anwendung in Studien zur Kombinationstherapie:

Häufig: Verwirrtheit.

### Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz).

Häufig: Benommenheit einschließlich (Dreh-)Schwindel.

Gelegentlich: plötzliches Einschlafen, übermäßige Tagesmüdigkeit.

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

### Anwendung in Studien zur Monotherapie:

Sehr häufig: Synkope.

Anwendung in Studien zur Kombinationstherapie:

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 selten schwerwiegend.

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Sodbrennen.

**Anwendung in Studien zur Monotherapie:**

Häufig: Erbrechen, Schmerzen im Abdomen.

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Nicht bekannt: hepatische Reaktionen, hauptsächlich Anstieg der Leberenzyme.

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Nicht bekannt: Dopaminagonisten-Absetzsyndrom, einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen.

**Anwendung in Studien zur Monotherapie:**

Häufig: Beinödem.

**Dopaminagonisten-Absetzsyndrom**

Nicht-motorische Nebenwirkungen können bei Ausschleichen oder Absetzen von Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Die Symptome einer Ropinirol-Überdosierung stehen in Zusammenhang mit der dopaminergen Wirkung des Wirkstoffes. 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: Dopamin-Agonisten  
ATC-Code: N04BC04

**Wirkmechanismus**

Ropinirol ist ein nicht ergoliner D2/D3-Dopaminagonist, der die Dopaminrezeptoren im Striatum stimuliert.

Ropinirol mildert die Symptome eines Dopamin-Mangels, der den Morbus Parkinson

charakterisiert, durch Stimulierung der Dopamin-Rezeptoren im Striatum.

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

**Studie zur Wirksamkeit 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 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 (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<sub>max</sub> im Median um 2,6 Stunden und eine durchschnittliche Verminderung der C<sub>max</sub> um 25%.

**Verteilung**

Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist gering (10% 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<sub>max</sub> und AUC) von Ropinirol zu beobachten. Nach einmaliger und wiederholter Gabe ist keine Ände-

rung in der oralen Clearance von Ropinirol beobachtet worden. Es haben sich große interindividuelle Unterschiede der pharmakokinetischen Kenngrößen gezeigt.

**Niereninsuffizienz**

Bei Parkinson-Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung wurde keine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol beobachtet.

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten, ist die orale Clearance von Ropinirol um ungefähr 30% vermindert. Die orale Clearance der Metaboliten SKF-104557 und SKF-89124 war ebenso um ungefähr 80% beziehungsweise 60% vermindert. Deshalb ist die empfohlene Maximal-Dosierung bei diesen Parkinson-Patienten begrenzt auf 18 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2).

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

**Toxikologie**

Das toxikologische Profil wird hauptsächlich durch die pharmakologische Wirkung der Substanz 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/Tag) eine Degeneration der Retina beobachtet, möglicherweise in Verbindung mit einer erhöhten Lichtexposition.

**Genotoxizität**

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

**Kanzerogenität**

An Mäusen und Ratten wurden Zweijahresstudien mit Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/Tag durchgeführt. In der Mäusestudie zeigte sich keine karzinogene Wirkung. In der Rattenstudie waren eine Hyperplasie der Leydig-Zellen und Testisadenome als Folge der hypoprolaktinämischen Wirkung von Ropinirol die einzigen substanzbezogenen Läsionen. Diese Läsionen sind als artspezifisches Phänomen anzusehen und stellen kein Risiko für die klinische Anwendung von Ropinirol dar.

**Reproduktionstoxizität**

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.

## Sicherheitspharmakologie

*In-vitro*-Studien haben gezeigt, dass Ropinirol den Ionenstrom durch hERG-Kanäle inhibiert. Die IC<sub>50</sub> ist 5-mal höher als die erwartete maximale Plasmakonzentration bei Patienten, die mit der höchsten empfohlenen Dosis (24 mg/Tag) behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

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

Filmüberzug: Opadry Blau 15B50515 bestehend aus:

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titandioxid (E171)  
Polysorbat 80 [pflanzlich]  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterverpackungen.  
Originalpackung mit 84 Filmtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Str. 19  
D-89150 Laichingen  
Telefon: 07333/9651-0  
Telefax: 07333/9651-6004  
info@aliud.de

## 8. Zulassungsnummer

68831.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
06.08.2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
07.11.2013

## 10. Stand der Information

Juli 2017

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin