

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ropinirol AL 0,25 mg Filmtabletten
 Ropinirol AL 0,5 mg Filmtabletten
 Ropinirol AL 1 mg Filmtabletten
 Ropinirol AL 2 mg Filmtabletten
 Ropinirol AL 3 mg Filmtabletten
 Ropinirol AL 4 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ropinirol AL 0,25 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 0,25 mg Ropinirol als Ropinirolhydrochlorid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
 Jede Filmtablette enthält 101,85 mg Lactose.

Ropinirol AL 0,5 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 0,5 mg Ropinirol als Ropinirolhydrochlorid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
 Jede Filmtablette enthält 101,58 mg Lactose.

Ropinirol AL 1 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 1 mg Ropinirol als Ropinirolhydrochlorid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
 Jede Filmtablette enthält 101,04 mg Lactose.

Ropinirol AL 2 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 2 mg Ropinirol als Ropinirolhydrochlorid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
 Jede Filmtablette enthält 99,96 mg Lactose.

Ropinirol AL 3 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 3 mg Ropinirol als Ropinirolhydrochlorid.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
 Jede Filmtablette enthält 98,88 mg Lactose und 0,028 mg Gelborange S, Aluminiumsalz.

Ropinirol AL 4 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 4 mg Ropinirol als Ropinirolhydrochlorid.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
 Jede Filmtablette enthält 97,79 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Ropinirol AL 0,25 mg Filmtabletten
 Weiße, runde Filmtablette.

Ropinirol AL 0,5 mg Filmtabletten
 Gelbe, runde Filmtablette.

Ropinirol AL 1 mg Filmtabletten
 Grüne, runde Filmtablette.

Ropinirol AL 2 mg Filmtabletten
 Rosa, runde Filmtablette.

Ropinirol AL 3 mg Filmtabletten
 Violette, runde Filmtablette.

Ropinirol AL 4 mg Filmtabletten
 Braune, runde Filmtablette.

	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4
Einzel-dosis Ropinirol (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Tägliche Gesamtdosis Ropinirol (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Ropinirol AL ist angezeigt
- bei Parkinson'scher Krankheit unter den folgenden Bedingungen:
 - als Monotherapie, um die Notwendigkeit der Einführung von Levodopa hinauszuzögern,
 - als Begleitmedikation 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“-Fluktuationen oder „on/off“-Effekte),
 - zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen Restless-Legs-Syndroms (RLS) (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Parkinson'sche Krankheit

Ropinirol sollte 3-mal täglich eingenommen werden.

Therapiebeginn (Wochen 1–4):

Die empfohlene Initialdosis ist während der ersten Woche 0,25 mg Ropinirol 3-mal täglich. Danach ist die Dosis um 0,25 mg pro Dosisgabe 3-mal täglich in Übereinstimmung mit folgendem Schema zu erhöhen:
 Siehe Tabelle oben

Therapieschema (ab der 5. Woche):

Nach dem anfänglichen Dosisaufbau kann die Dosis wöchentlich um 0,5 bis 1 mg Ropinirol 3-mal täglich (z.B. 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 bei dieser Dosierung 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 erprobt und dürfen deshalb nicht überschritten werden.

Wenn Ropinirol als Adjuvans zur Levodopa-Therapie angewendet wird, kann die gleichzeitig verabreichte Levodopa-Dosis schrittweise um etwa 20% reduziert werden.

Bei Umstellung von einem anderen Dopaminagonisten auf Ropinirol sind die Hinweise des pharmazeutischen Unternehmers

für die Absetzung zu beachten, bevor die Ropinirol-Therapie begonnen wird.

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

Restless-Legs-Syndrom

Ropinirol sollte kurz vor dem zu-Bett-Gehen eingenommen werden, kann jedoch auch bis zu 3 Stunden vorher eingenommen werden.

Therapiebeginn (Woche 1):

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt an den ersten beiden Tagen 0,25 mg Ropinirol 1-mal täglich (Einnahme wie unten beschrieben). Wenn diese Dosis gut vertragen wird, sollte die Dosis für die restlichen 5 Tage der ersten Woche auf 0,5 mg Ropinirol 1-mal täglich erhöht werden.

Therapieschema (ab der 2. Woche):

Nach Therapiebeginn ist die tägliche Dosis zu erhöhen, bis eine optimale Wirkung erreicht wird. In klinischen Studien betrug die durchschnittliche Dosis bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Restless-Legs-Syndrom 2 mg Ropinirol 1-mal täglich.

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

Dosen über 4 mg Ropinirol 1-mal täglich wurden bei Patienten mit Restless-Legs-Syndrom (RLS) nicht untersucht.

Das Ansprechen des Patienten auf Ropinirol sollte nach 3-monatiger Behandlung bewertet werden (siehe Abschnitt 5.1). Zu diesem Zeitpunkt sollten die zuletzt verordnete Dosis und die Notwendigkeit der Weiterbehandlung geprüft werden. Wenn die Behandlung für mehr als nur ein paar Tage unterbrochen wurde, sollte eine erneute Einstellung auf die Behandlung nach dem oben genannten Aufdosierungsschema erfolgen.

	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5*	Woche 6*	Woche 7*
Tägliche Einmaldosis Ropinirol (mg)	1	1,5	2	2,5	3	4

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

Generelle Informationen für beide Indikationen

Abbruch der Behandlung

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Ropinirol AL 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 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.

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 AL ist dreimal täglich 0,25 mg. Weitere Dosissteigerungen sollten auf Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren. Die empfohlene Maximaldosierung von Ropinirol AL 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 AL ist einmal täglich 0,25 mg. Weitere Dosissteigerungen sollten auf Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren. Die empfohlene Maximaldosierung von Ropinirol AL ist 3 mg/Tag bei Patienten, die eine regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten. Zusätzliche Dosen nach Hämodialyse sind nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Ropinirol kann zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern.

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.

Zusätzlich für Ropinirol AL 3 mg Filmtabletten

- Überempfindlichkeit gegen Gelborange S.

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 (siehe Abschnitt 4.8). 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 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.

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

Halluzinationen

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

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.

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).

Ropinirol sollte nicht zur Behandlung von neuroleptikabedingter Akathisie, Tasikinesie (neuroleptikainduzierte, zwanghafte Neigung umherzugehen) oder sekundärem Restless-Legs-Syndrom (das z.B. durch eine Nierenfunktionsstörung, eine Eisenmangelanämie oder eine Schwangerschaft verursacht sein kann) angewendet werden.

Eine paradoxe Verschlechterung der Symptome des Restless-Legs-Syndroms in Form von Augmentation (entweder zeitliche Verlagerung der Beschwerden im Tagesverlauf, erhöhte Intensität oder Ausbreitung der Symptome auf vorher nicht betroffene Gliedmaßen) oder frühmorgentlichem 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).

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.

Dopaminagonisten-Absetzsyndrom (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

DAWS wurde in Verbindung mit Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Absetzen der Behandlung bei Patienten mit Morbus Parkinson sollte Ropinirol schrittweise reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Begrenzte Daten deuten darauf hin, dass das Risiko für ein DAWS bei Patienten mit Impulskontrollstörungen sowie bei Patienten unter hohen Tagesdosen und/oder mit hohen kumulativen Dosen von Dopaminagonisten erhöht sein kann. Die Entzugssymptome können Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen umfassen und sprechen nicht auf Levodopa an. Vor der schrittweisen Reduktion und dem Absetzen von Ropinirol sollten die Patienten über mögliche Entzugssymptome aufgeklärt werden. Die Patienten sind während der schrittweisen Reduktion und des Absetzens engmaschig zu überwachen. Bei schweren und/oder anhaltenden Entzugssymptomen kann eine vorübergehende erneute Gabe von Ropinirol in der niedrigsten wirksamen Dosis in Betracht gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

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

Ropinirol AL enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Ropinirol wird in erster Linie durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert. Eine Pharmakokinetik-Studie (mit einer Ropinirol-Dosierung von dreimal täglich 2 mg Ropinirol) bei Patienten mit Morbus Parkinson zeigte, dass bei gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin die C_{max} - und AUC-Werte von Ropinirol um 60% bzw. 84% erhöht waren. Daraus ergibt sich ein potenzielles Risiko für Nebenwirkungen. Daher muss gegebenenfalls bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, deren Dosis angepasst werden, wenn die Patienten zusätzlich Arzneimittel erhalten, die CYP1A2 hemmen, z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin. Dies gilt auch, wenn diese Arzneimittel wieder abgesetzt werden.

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

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

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

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 Ab-

schnitt 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 den Patienten überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

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

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

Patienten, bei denen unter Behandlung mit Ropinirol übermäßige Schläfrigkeit (Somnolenz) und/oder plötzliches Einschlafen auftreten bzw. aufgetreten sind, müssen darauf hingewiesen werden, kein Kraftfahrzeug zu führen oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko einer Verletzung aussetzt oder in Lebensgefahr bringen kann (z.B. eine Maschine bedienen). Dies gilt so lange, bis solche wiederkehrenden plötzlichen Einschlaf-Episoden und übermäßige Schläfrigkeit nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Arzneimittel-Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und Häufigkeiten aufgelistet.

Die Häufigkeitsangaben, 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 ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), 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.

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.

Erkrankungen des Immunsystems

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

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Halluzinationen.
Gelegentlich: psychotische Reaktionen (andere als Halluzinationen), einschließlich Delir, Wahnsymptome, paranoide Störungen.

Nicht bekannt: Aggression*, Dopamin-Dysregulations-Syndrom.

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

Impulskontrollstörungen

Pathologische Spielsucht, Libidosteigerung, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausge-

ben 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 war gelegentlich verbunden mit übermäßiger Tagesmüdigkeit und Episoden von plötzlichem Einschlafen.

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

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

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 Pa-

Ropinirol AL Filmtabletten

ALIUD PHARMA®

tienten brachen die klinischen Studien aufgrund von Nebenwirkungen ab.

Tabelle 1 zeigt die Arzneimittel-Nebenwirkungen, die für Ropinirol in den 12-Wochen-Studien berichtet wurden, und die im Vergleich zu Placebo um mindestens 10% häufiger auftraten oder die gelegentlich berichtet wurden, aber bekanntermaßen mit Ropinirol in Verbindung stehen.

Tabelle 1:
Nebenwirkungen aus den klinischen 12-Wochen-Studien zu RLS (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

Tabelle 2:
Nebenwirkungen aus anderen klinischen Studien zu RLS

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

Berichte nach Markteinführung
Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urticaria, Angioödem, Hautausschlag, Juckreiz).

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

Nicht bekannt: Aggression*, Dopamin-Dysregulations-Syndrom.

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

Impulskontrollstörungen (Häufigkeit nicht bekannt)

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

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

Sehr selten wurde über hepatische Reaktionen, hauptsächlich über einen Anstieg der Leberenzyme, berichtet.

Dopaminagonisten-Absetzsyndrom

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

Vorgehen bei Nebenwirkungen

Wenn Patienten unter signifikanten Nebenwirkungen leiden, sollte eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden. Wenn die Nebenwirkungen nachlassen, kann erneut schrittweise höher dosiert werden.

Arzneimittel gegen Übelkeit, die nicht zu den zentral wirksamen Dopaminantagonisten gehören (wie z.B. Domperidon), können bei Bedarf angewendet werden.

Zusätzlich für Ropinirol AL 3 mg Filmtabletten

Ropinirol AL 3 mg Filmtabletten enthält Gelborange S. Dieser Farbstoff kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Ropinirol-Überdosierung stehen in Zusammenhang mit der dopaminergen Wirkung des Arzneistoffes. Diese Symptome können durch entsprechende Behandlung mit Dopaminantagonisten, wie zum Beispiel Neuroleptika oder Metoclopramid, gemildert werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminagonisten.
ATC-Code: N04BC04

Wirkungsmechanismus

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

Klinische Wirksamkeit in der Behandlung der Parkinson'schen Krankheit

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

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

Klinische Wirksamkeit in der Behandlung des Restless-Legs-Syndroms

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

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

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

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

Studie zur 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) 1-mal 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.

In den klinischen Studien waren die meisten Patienten kaukasischer Herkunft.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

Die Bioverfügbarkeit von Ropinirol beträgt etwa 50% (36%–57%). Die Resorption von Ropinirol Filmtabletten (mit nicht-retardierter Freisetzung) nach oraler Gabe erfolgt rasch, wobei die Plasma-Spitzenkonzentrationen von Ropinirol im Median 1,5 Stunden nach Verabreichung der Dosis erreicht werden. Eine fettreiche Mahlzeit vermindert die Resorption von Ropinirol, gezeigt durch eine Verzögerung der T_{max} im Median um 2,6 Stunden und eine durchschnittliche Verminderung der C_{max} um 25%.

Verteilung

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

Biotransformation

Die Metabolisierung von Ropinirol erfolgt hauptsächlich durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 und dessen Metabolite werden in erster Linie im Harn ausgeschieden. Tiermodelle zum Nachweis der dopaminergen Funktion haben ergeben, dass der Hauptmetabolit über höchstens ein Hundertstel der Wirksamkeit von Ropinirol verfügt.

Elimination

Ropinirol wird aus dem Blutkreislauf mit einer durchschnittlichen Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 6 Stunden eliminiert. Über den gesamten therapeutischen Dosisbereich ist bei Steigerung der Dosis ungefähr eine proportionale Zunahme der systemischen Bioverfügbarkeit (C_{max} und AUC) von Ropinirol zu beobachten. Nach einmaliger und wiederholter 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 Do-

sisbereich linear, sowohl nach Einmalgabe als auch nach wiederholter Gabe.

Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten**

Die orale Clearance von Ropinirol ist bei älteren Patienten (65 Jahre oder darüber) verglichen mit jüngeren Patienten um ungefähr 15% vermindert. Eine Dosisanpassung ist bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 50 ml/min) wird keine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol beobachtet.

Bei Patienten mit einer Nierenerkrankung im Endstadium, die regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten, ist die orale Clearance von Ropinirol um ungefähr 30% vermindert. Die orale Clearance der Metaboliten SKF-104557 und SKF-89124 war ebenso um ungefähr 80% beziehungsweise 60% vermindert. Deshalb ist die empfohlene Maximaldosis bei diesen Patienten mit RLS begrenzt auf 3 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2). Die empfohlene Maximaldosis bei Parkinson-Patienten ist begrenzt auf 18 mg/Tag (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Begrenzte pharmakokinetische Daten von 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).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**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 Körpergewicht (dies entspricht ungefähr der 15-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis), in einer Zunahme von fötalen Todesfällen bei 90 mg/kg Körpergewicht (dies entspricht ungefähr der 25-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis) und in Fehlbildungen der Zehen bei Dosen von 150 mg/kg Körpergewicht (dies entspricht ungefähr der 40-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis). Teratogene Wirkungen wurden bei Ratten bei Dosen von 120 mg/kg Körpergewicht (dies entspricht ungefähr der 30-fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis) nicht beobachtet und es gab keinen Hinweis auf eine Entwicklungsbeeinträchtigung beim Kaninchen.

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 hohen Dosen (50 mg/kg Körpergewicht) 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 Zweijahrestudien mit Dosierungen von bis zu 50 mg/kg Körpergewicht durchgeführt. Bei der Maus zeigte sich keine karzinogene Wirkung. Bei der Ratte 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 mindestens 30-mal höher als die erwartete maximale Plasmakonzentration bei Patienten, die mit der höchsten empfohlenen Dosis (4 mg/Tag) behandelt wurden (siehe Abschnitt 5.1).

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Tablettenkern:**

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

Filmüberzug**Ropinirol AL 0,25 mg Filmtabletten**

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

Ropinirol AL 0,5 mg Filmtabletten

Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80 [pflanzlich], Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

Ropinirol AL 1 mg Filmtabletten

Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80 [pflanzlich], Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E 172), Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132), Titandioxid (E 171).

Ropinirol AL 2 mg Filmtabletten

Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80 [pflanzlich], Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132), Titandioxid (E 171).

Ropinirol AL 3 mg Filmtabletten

Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80 [pflanzlich], Carmin (E 120), Gelborange S Aluminiumsalz (E 110), Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132), Titandioxid (E 171).

Ropinirol AL 4 mg Filmtabletten

Hypromellose, Macrogol 400, Polysorbat 80 [pflanzlich], Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H_2O (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Ropinirol AL Filmtabletten

ALIUD PHARMA®

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AL/AL-Blisterpackungen.

Ropinirol AL 0,5 mg

Originalpackung mit 28 und 84 Filmtabletten

*Ropinirol AL 0,25 mg/- 1 mg/- 2 mg/
- 3 mg/- 4 mg Filmtabletten*

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. Zulassungsnummern

68832.00.00
68833.00.00
68834.00.00
68835.00.00
68836.00.00
68837.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Oktober 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
20. Juni 2013

10. Stand der Information

Mai 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin