

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ropinirol Glenmark 2,0 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2,0 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 70,97 mg Lactose (als Lactose und Lactose-Monohydrat)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Ropinirol Glenmark 2,0 mg Filmtabletten: Blassrosa bis rosa, kreisförmige, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägter Kante und mit der Prägung ‚256‘ auf der einen Seite und ‚G‘ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Parkinson-Krankheit unter den folgenden Bedingungen:

Als Monotherapie zur initialen Behandlung, um den Einsatz von Levodopa hinauszuzögern.

In Kombination mit Levodopa während des Verlaufs der Krankheit, wenn die Wirksamkeit von Levodopa nachlässt oder nicht mehr konsistent ist und es zu Schwankungen der therapeutischen Wirkung kommt („End-of-dose“- oder „On-off“-Schwankungen).

Oder

Ropinirol Glenmark ist zur symptomatischen Behandlung des mittelschweren bis schweren idiopathischen „Restless Legs“-Syndroms indiziert (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Parkinson-Krankheit:

Erwachsene

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

Ropinirol Glenmark sollte 3 x täglich eingenommen werden, vorzugsweise mit den Mahlzeiten, um die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern.

Einleitung der Behandlung

Die Initialdosis sollte während der ersten Woche 0,25 mg Ropinirol 3 x täglich betragen. Anschließend kann die Dosis nach folgendem Schema in Schritten von 0,25 mg 3 x täglich erhöht werden:

	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

Therapieschema

Nach der anfänglichen Dosiseinstellung kann die Dosis von Ropinirol wöchentlich um 0,5 bis 1 mg 3 x täglich (1,5 bis 3 mg/Tag) gesteigert werden.

Ein therapeutisches Ansprechen kann bei einer Dosierung von 3 bis 9 mg/Tag erwartet werden. Wenn bei dieser Dosierung nach der oben beschriebenen anfänglichen Dosiseinstellung keine ausreichende Kontrolle der Symptome erzielt oder aufrechterhalten werden kann, ist eine Steigerung der Ropinirol-Dosis auf bis zu 24 mg/Tag zulässig.

Dosierungen von mehr als 24 mg Ropinirol/Tag wurden bisher in klinischen Studien nicht untersucht.

Wird die Behandlung für einen Tag oder länger unterbrochen, sollte eine erneute Dosiseinstellung in Erwägung gezogen werden (siehe oben).

Wenn Ropinirol Glenmark als Adjuvans zur Levodopa-Therapie verabreicht wird, kann die gleichzeitig verabreichte Levodopa-Dosis entsprechend dem symptomatischen Ansprechen allmählich reduziert werden. In klinischen Prüfungen wurde die Levodopa-Dosis bei Patienten, denen Ropinirol Glenmark als Adjuvans verabreicht wurde, allmählich um etwa 20% reduziert. Bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit, die Ropinirol in Kombination mit Levodopa erhielten, können während der anfänglichen Dosiseinstellung von Ropinirol Dyskinesien auftreten. In klinischen Prüfungen wurde gezeigt, dass eine Reduzierung der Levodopa-Dosis Dyskinesien abschwächen kann (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Umstellung von einem anderen Dopamin-Agonisten auf Ropinirol sind die Absetzrichtlinien des Zulassungsinhabers zu beachten, bevor die Ropinirol-Therapie begonnen wird.

Ebenso wie andere Dopamin-Agonisten muss auch Ropinirol durch Verringerung der Anzahl der täglichen Dosen über einen einwöchigen Zeitraum allmählich abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

„Restless Legs“-Syndrom:

Erwachsene

Eine individuelle Einstellung der Dosis unter Berücksichtigung der Wirksamkeit und Verträglichkeit wird empfohlen. Ropinirol sollte unmittelbar vor dem Schlafengehen eingenommen werden, aber die Dosis kann auch bis zu 3 Stunden vorher eingenommen werden. Ropinirol kann zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden, um die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern.

Einleitung der Behandlung (Woche 1)

Die empfohlene Initialdosis beträgt an den ersten beiden Tagen 0,25 mg 1 x täglich (Einnahme wie oben beschrieben). Wird diese Dosis gut vertragen, sollte die Dosis an den restlichen fünf Tagen der ersten Woche auf 0,5 mg 1 x täglich erhöht werden.

Therapieschema (ab Woche 2)

Nach Einleitung der Behandlung sollte die tägliche Dosis erhöht werden, bis das optimale therapeutische Ansprechen erzielt wird. In klinischen Studien betrug die durchschnittliche Dosis bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem „Restless Legs“-Syndrom 2 mg 1 x täglich.

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

Dosen über 4 mg 1 x täglich wurden bei Patienten mit „Restless Legs“-Syndrom nicht untersucht.

Tabelle 1: Dosiseinstellung

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

* Zum Erreichen der optimalen Verbesserung bei manchen Patienten.

Die Wirksamkeit einer Behandlung mit Ropinirol über 12 Wochen hinaus ist nicht belegt (siehe Abschnitt 5.1). Das Ansprechen des Patienten sollte nach 12-wöchiger Behandlung bewertet und die Notwendigkeit der weiteren Behandlung geprüft werden. Wird die Behandlung für mehr als nur ein paar Tage unterbrochen, sollte eine erneute Dosiseinstellung wie oben beschrieben durchgeführt werden.

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).

Kinder und Jugendliche

Ropinirol Glenmark wird aufgrund fehlender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Ältere Patienten

Die Clearance von Ropinirol ist bei Patienten über 65 Jahren und älter um ca. 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.

Nierenfunktionsstörung

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 terminaler Niereninsuffizienz (Hämodialyse-Patienten) hat gezeigt, dass die Dosis bei diesen Patienten wie folgt angepasst werden muss: Die empfohlene Anfangsdosis Ropinirol ist 0,25 mg einmal täglich für „Restless Legs“-

Syndrom und 0,25 mg dreimal täglich bei Parkinson-Krankheit. Weitere Dosissteigerungen sollten auf Verträglichkeit und Wirksamkeit basieren. Die empfohlene Maximaldosierung Ropinirol ist 3 mg/Tag zur Behandlung von „Restless Legs“-Syndrom und 18 mg/Tag für Parkinson-Patienten, die eine regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten. Nach der Hämodialyse werden keine zusätzlichen Dosen benötigt (siehe Abschnitt 5.2).

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

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen in Abschnitt 6.1 aufgeführten Bestandteile.

Schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) ohne regelmäßige Hämodialyse-Behandlung.

Schwere Leberfunktionsstörung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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.

Die gleichzeitige Verabreichung von Ropinirol mit Antihypertensiva und Antiarrhythmika wurde nicht untersucht. Bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Substanzen mit Ropinirol ist Vorsicht geboten, da ein unbekanntes Potenzial für das Auftreten von Hypotonie, Bradykardie oder anderen Arrhythmien besteht.

Ropinirol sollte nicht zur Behandlung von neuroleptischer Akathisie, Tasikinesie (durch Neuroleptika ausgelöste zwanghafte Neigung zum Hin- und Hergehen) oder sekundärem „Restless Legs“-Syndrom (z. B. aufgrund von Niereninsuffizienz, Eisenmangelanämie oder Schwangerschaft) angewendet werden.

Während der Behandlung mit Ropinirol wurde eine paradoxe Verschlechterung der Symptome des „Restless Legs“-Syndroms beobachtet, die beschrieben wird als Augmentation (früherer Eintritt, verstärkte Intensität oder Ausbreitung der Symptome auf zuvor nicht betroffene Gliedmaßen) oder als frühmorgendliche Rebound-Wirkung (erneutes Auftreten der Symptome in den frühen Morgenstunden). In diesem Fall sollte die Wirksamkeit der Behandlung mit Ropinirol erneut überdacht werden; eventuell kann eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Parkinson-Krankheit wird Ropinirol gelegentlich mit Somnolenz und Episoden von plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.8); beim „Restless Legs“-Syndrom ist dieses Phänomen allerdings sehr selten. Dennoch müssen die Patienten über dieses Phänomen informiert werden und angehalten werden, während der Behandlung mit Ropinirol nur mit Vorsicht ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen. Patienten, bei denen Somnolenz und/oder eine Episode

von plötzlichem Einschlafen aufgetreten ist, müssen vom Lenken von Fahrzeugen und vom Bedienen von Maschinen absehen. Ein Herabsetzen der Dosis bzw. ein Absetzen des Arzneimittels kann in Betracht gezogen werden.

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.

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.

Impulskontrollstörungen wurden insbesondere bei hohen Dosierungen berichtet und waren in der Regel nach Verringerung der Dosis oder Absetzen der Behandlung reversibel. Bei einigen dieser Fälle lagen Risikofaktoren vor, wie etwa Zwangsverhalten in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.8).

Aufgrund des Hypotonierisikos ist bei einer Behandlung von Patienten mit schweren kardiovaskulären Erkrankungen (insbesondere Koronarinsuffizienz) Vorsicht geboten.

Ropinirol sollte bei Patienten mit mäßig schweren Leberfunktionsstörungen nur mit Vorsicht verabreicht werden. Nebenwirkungen sollten engmaschig überwacht werden.

Malignes neuroleptisches Syndrom

Symptome, die auf ein malignes neuroleptisches Syndrom hinweisen, wurden bei abruptem Absetzen einer

dopaminergen Therapie berichtet. Daher wird ein Ausschleichen der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit den seltenen angeborenen Stoffwechselerkrankungen Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es besteht keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ropinirol und L-Dopa oder Domperidon, die eine Dosisanpassung eines dieser Arzneimittel erforderlich machen würde.

Ropinirol wird vorwiegend durch das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert. Eine pharmakokinetische Studie (bei der eine Ropinirol-Dosis von 2 mg 3 x täglich bei Parkinson Patienten untersucht wurde) zeigte, dass Ciprofloxacin zu einer Steigerung des C_{max} und der AUC von Ropinirol um 60% bzw. 84% führte, wobei ein potenzielles Risiko von Nebenwirkungen bestand. Daher muss bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, die Ropinirol-Dosis eventuell angepasst werden, wenn Arzneimittel, die bekannterweise CYP1A2 hemmen, wie z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin, eingeführt oder abgesetzt werden.

Eine pharmakokinetische Wechselwirkungsstudie von Ropinirol bei Parkinson Patienten (in einer Dosis von 2 mg 3 x täglich) und Theophyllin, einem Substrat von CYP1A2, zeigte keine Änderungen der Pharmakokinetik von Ropinirol oder Theophyllin. Daher wird nicht davon ausgegangen, dass Ropinirol mit dem Stoffwechsel anderer Arzneimittel konkurriert, die von CYP1A2 metabolisiert werden.

Aus *In-vitro*-Daten ist bekannt, dass Ropinirol in therapeutischen Dosen nur wenig Potenzial für die Hemmung des Cytochroms P450 besitzt. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Ropinirol die Pharmakokinetik von anderen Arzneimitteln über einen Cytochrom-P450-Mechanismus beeinflusst.

Es ist bekannt, dass Rauchen den CYP1A2-Stoffwechsel induziert, und daher könnte eine Dosisanpassung erforderlich sein, wenn Patienten während der Behandlung mit Ropinirol das Rauchen aufgeben oder zu rauchen anfangen.

Bei Patienten, die mit Hormonersatztherapie behandelt wurden, wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Ropinirol beobachtet. Bei Patienten, die bereits mit Hormonersatztherapie behandelt werden, kann die Ropinirol-Behandlung in der üblichen Weise eingeleitet werden. Entsprechend der klinischen Reaktion könnte jedoch eine Anpassung der Ropinirol-Dosis erforderlich sein, falls die Hormonersatztherapie während der Behandlung mit Ropinirol abgebrochen oder eingeleitet wird.

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ropinirol und Domperidon (einem Arzneimittel zur Behandlung von Übelkeit und Erbrechen) beobachtet, die eine Dosisanpassung von einem der beiden

Arzneimittel erforderlich machen würde. Domperidon wirkt den dopaminergen Wirkungen von Ropinirol peripher entgegen und überschreitet die Blut-Hirn-Schranke nicht; daher ist es als Antiemetikum bei Patienten, die mit auf das Zentralnervensystem wirkenden Dopamin-Agonisten behandelt werden, von Bedeutung.

Neuroleptika und andere auf das Zentralnervensystem wirkende Dopamin-Agonisten, wie etwa Sulpirid oder Metoclopramid, können die Wirksamkeit von Ropinirol mindern. Daher ist die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Ropinirol zu vermeiden.

Bei Patienten, die eine Kombination aus Vitamin-K-Antagonisten und Ropinirol erhalten, wurden Fälle von unausgeglichener INR berichtet. Eine vermehrte klinische und biologische Überwachung (INR) ist angezeigt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Verwendung von Ropinirol in der Schwangerschaft vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da das potenzielle Risiko für den Menschen nicht bekannt ist, wird empfohlen, Ropinirol in der Schwangerschaft nur dann anzuwenden, wenn der potenzielle Nutzen für die Patientin das potenzielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Stillzeit

Ropinirol sollte in der Stillzeit nicht angewendet werden, da es die Milchbildung hemmen kann.

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

Patienten, die mit Ropinirol behandelt werden und bei denen es zu Somnolenz und/oder Episoden von plötzlichem Einschlafen kommt, müssen angewiesen werden, vom Führen eines Kraftfahrzeugs oder von Tätigkeiten abzusehen, bei denen die beeinträchtigte Wachsamkeit sie selbst oder andere Personen einem Risiko von schweren Verletzungen oder des Todes aussetzen könnte (z. B. beim Bedienen von Maschinen), bis wiederkehrende Einschlafepisoden und Somnolenz abgeklungen sind (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in der nachfolgenden Tabelle nach Systemorganklassen und der MedDRA Häufigkeitskonvention aufgelistet:

sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

Systemorganklasse Ropinirol	Parkinson-Krankheit als Monotherapie	Parkinson-Krankheit als Adjuvantstherapie zu Levodopa
Erkrankungen des Immunsystems		
Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Pruritus)	nicht bekannt	nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	sehr häufig	sehr häufig
Sodbrennen	häufig	häufig
Erbrechen ¹	häufig	häufig
Bauchschmerzen ¹	häufig	häufig
Leber- und Gallenerkrankungen		
Leberreaktionen, vorwiegend erhöhte Leberenzymwerte (ALT, AST)	nicht bekannt	nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen		
Verwirrtheit ¹	häufig	häufig
Halluzinationen ¹	häufig	häufig
Somnolenz	sehr häufig	sehr häufig
übermäßige Somnolenz tagsüber	gelegentlich	gelegentlich
plötzliches Einschlafen	gelegentlich	gelegentlich
psychotische Reaktionen (außer Halluzinationen) einschließlich Delirium, Wahnvorstellungen, Paranoia	gelegentlich	gelegentlich
Schwindel (einschließlich Vertigo)	häufig	häufig
Libidosteigerung ¹	gelegentlich	gelegentlich
Aggression ²	nicht bekannt	nicht bekannt
Dopamin-Fehlregulations-Syndrom ³	nicht bekannt	nicht bekannt
Impulskontrollstörungen ³	nicht bekannt	nicht bekannt

Systemorganklasse Ropinirol	Parkinson-Krankheit als Monotherapie	Parkinson-Krankheit als Adjuvantstherapie zu Levodopa
Erkrankungen des Nervensystems		
Dyskinesie ^{1, 4}	sehr häufig	sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
periphere Ödeme (einschließlich Beinödem) ¹	häufig	häufig
Dopaminagonisten-Absetzsyndrom, einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen	nicht bekannt	nicht bekannt
Gefäßerkrankungen		
orthostatische Hypotonie, Hypotonie ⁵	gelegentlich	gelegentlich
Synkope ¹	sehr häufig	sehr häufig

¹ Parkinson-Krankheit mit Ropinirol Monotherapie und Adjuvantstherapie mit Dosen bis 24 mg/ Tag

² war mit psychotischen Reaktionen sowie mit Zwangssymptomen assoziiert

³ 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)

⁴ Bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinson-Krankheit können während der anfänglichen Dosiseinstellung von Ropinirol Dyskinesien auftreten. In klinischen Prüfungen wurde gezeigt, dass eine Reduzierung der Levodopa-Dosis Dyskinesien abschwächen kann (siehe Abschnitt 4.2)

⁵ Orthostatische Hypotonie oder Hypotonie sind selten schwerwiegend

Anwendung von Ropinirol bei „Restless Legs“-Syndrom

In klinischen Studien zum „Restless Legs“-Syndrom war Übelkeit die am häufigsten genannte unerwünschte Arzneimittelwirkung (betrif ca. 30% der Patienten). Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leicht bis mäßig ausgeprägt und traten zu Beginn der Therapie oder bei Erhöhung der Dosis auf. Wenige Patienten schieden

aufgrund von Nebenwirkungen aus den klinischen Studien aus.

Tabelle 2 zeigt die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die für Ropinirol in den 12-wöchigen klinischen Studien berichtet wurden und die im Vergleich zu Placebo um ≥ 1,0% häufiger auftraten, oder die gelegentlich berichtet wurden, aber bekanntermaßen mit Ropinirol in Verbindung stehen.

Tabelle 2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus den 12-wöchigen klinischen Studien zum „Restless Legs“-Syndrom (Ropinirol n=309, Placebo n=307) und andere klinische Studien*

Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Nervosität
Gelegentlich	Verwirrtheit
Gelegentlich	* Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig	Synkope, Somnolenz, Schwindel (einschließlich Vertigo)
Häufig	* Augmentation, frühmorgendliches Reboundphänomen (siehe Abschnitt 4.4)
Gefäßerkrankungen	
Gelegentlich	Orthostatische Hypotonie, Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit
Häufig	Bauchschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Müdigkeit

Berichte nach Marktzulassung:

Psychiatrische Erkrankungen: Dopamin-Fehlregulationssyndrom (Häufigkeit nicht bekannt).

Dopaminagonisten-Absetzsyndrom (Häufigkeit nicht bekannt):

Einschließlich Apathie, Angst, Depression, Fatigue, Schwitzen und Schmerzen. Nicht-motorische Nebenwirkungen können bei Ausschleichen oder Absetzen von Dopaminagonisten, einschließlich Ropinirol, auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Vorgehen bei Nebenwirkungen

Wenn bei Patienten signifikante Nebenwirkungen auftreten, sollte eine Dosisreduzierung in Erwägung gezogen werden. Falls die Nebenwirkung abklingt, kann die allmähliche Dosiserhöhung wieder begonnen werden. Bei Bedarf können Antiemetika, die keine auf das Zentralnervensystem wirkenden Dopamin-Agonisten sind, wie etwa Domperidon, verwendet 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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Symptome einer Ropinirol-Überdosierung stehen in Zusammenhang mit der dopaminergen Wirkung des Arzneimittels. Diese Symptome können durch eine angemessene Behandlung mit Dopamin-Antagonisten, wie etwa Neuroleptika oder Metoclopramid, gelindert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminagonist
ATC-Code: N04BC04

Wirkmechanismus

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

Klinische Wirkung in der Behandlung der Parkinson-Krankheit

Ropinirol wirkt dem Dopaminmangel, der die Parkinson-Krankheit charakterisiert, durch Stimulierung der Dopaminrezeptoren im Striatum entgegen.

Ropinirol verursacht durch seine Wirkung im Hypothalamus und in der Hypophyse eine Hemmung der Prolaktinsekretion.

Klinische Wirkung in der Behandlung des „Restless-Legs“-Syndroms

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

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

Eine 12-wöchige placebokontrollierte Polysomnographie-Studie bei Patienten mit „Restless Legs“-Syndrom untersuchte die Wirkung einer Behandlung mit Ropinirol auf die periodischen Beinbewegungen während des Schlafs. Vom Ausgangszeitpunkt bis Woche 12 wurde ein statistisch signifikanter Unterschied bei den periodischen Beinbewegungen zwischen Ropinirol und Placebo beobachtet.

Eine kombinierte Analyse der Daten von Patienten mit mittelschwerem bis schwerem „Restless Legs“-Syndrom aus den vier 12-wöchigen placebokontrollierten Studien zeigte, dass die mit Ropinirol behandelten Patienten signifikante Verbesserungen der Parameter auf der Medical Outcome Study Sleep Scale (Skalenwerte von 0 bis 100 außer bei Schlafdauer) berichteten. Die angepassten Behandlungsdifferenzen zwischen Ropinirol und Placebo betragen: 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; $p < 0,0001$).

Die Langzeitwirksamkeit wurde in einer 26-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie evaluiert. Die Gesamtergebnisse waren aufgrund signifikanter Behandlungscenter-Wechselwirkung und einer großen Menge fehlender Daten schwer zu interpretieren. Verglichen mit dem Placebo konnte nach 26 Wochen keine Erhaltung der Wirksamkeit nachgewiesen werden.

Studie zur Wirkung von Ropinirol auf die kardiale Repolarisation

Eine umfassende QT-Studie an männlichen und weiblichen gesunden, freiwilligen Probanden, die einmal täglich Dosen von 0,5, 1, 2 und 4 mg Ropinirol-Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreigabe) erhielten, zeigte einen maximalen Anstieg der Dauer des QT-Intervalls von 3,46 Millisekunden (Punktschätzung) für die 1-mg-Dosis gegenüber Placebo. Die obere Grenze des einseitigen 95%-Vertrauensintervalls für die größte durchschnittliche Wirkung betrug unter 7,5 Millisekunden. Die Wirkung von Ropinirol in höheren Dosen wurde bisher nicht systematisch beurteilt.

Die verfügbaren klinischen Daten aus einer umfassenden QT-Studie weisen nicht darauf hin, dass bei Ropinirol-Dosierungen von bis zu 4 mg/Tag das Risiko einer QT-Verlängerung besteht. Das Risiko einer QT-Verlängerung kann allerdings nicht ausgeschlossen werden, da noch keine umfassende QT-Studie mit Dosierungen von bis zu 24 mg/Tag durchgeführt wurde.

Die meisten Teilnehmer an den klinischen Studien waren kaukasischer Abstammung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit von Ropinirol beträgt etwa 50% (36% bis 57%), wobei die C_{max} 1,5 Stunden nach Verabreichung der Dosis erreicht wird. Bei Einnahme zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit sinkt die Ropinirol-Resorptionsrate; dies wird belegt durch eine Verzögerung des medianen T_{max} -Wertes um 2,6 Stunden und eine durchschnittliche Senkung des C_{max} -Wertes um 25%.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist niedrig (10 bis 40%). In Übereinstimmung mit seiner hohen Lipophilie weist Ropinirol ein großes Verteilungsvolumen auf (ca. 7 l/kg).

Biotransformation

Die Metabolisierung von Ropinirol erfolgt hauptsächlich durch das Cytochrom-P450-Enzym CYP1A2, und seine Metaboliten werden hauptsächlich im Urin ausgeschieden. Tiermodelle zur Untersuchung der dopaminergen Funktion haben ergeben, dass der Hauptmetabolit über höchstens ein Hundertstel der Wirksamkeit von Ropinirol verfügt.

Elimination

Bei der Ausscheidung aus dem Körperkreislauf hat Ropinirol eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 6 Stunden. Nach einmaliger und wiederholter oraler Verabreichung ist keine Änderung der oralen Clearance von Ropinirol zu beobachten. Es sind große interindividuelle Schwankungen hinsichtlich der pharmakokinetischen Parameter zu beobachten.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Ropinirol (C_{max} und AUC) verläuft über den therapeutischen Dosisbereich zwischen 0,25 mg und 4 mg insgesamt linear, sowohl nach Einmalgabe als auch nach wiederholter Gabe.

Populationsbezogene Eigenschaften

Bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter) ist die orale Clearance im Vergleich zu jüngeren Patienten um ca. 15% reduziert. Eine Anpassung der Dosis bei älteren Patienten ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörungen

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 terminaler Niereninsuffizienz, die eine regelmäßige Hämodialyse-Behandlung erhalten, ist die orale Clearance von Ropinirol um ca. 30% reduziert. Auch die orale Clearance der Metaboliten SKF-104557 und SKF-89124 war um etwa 80% beziehungsweise 60% reduziert. Daher ist die empfohlene Höchstdosis Ropinirol auf 3 mg/Tag zur Behandlung dieser RLS-Patienten und auf 18 mg/Tag für Parkinson-Patienten begrenzt (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, Absatz „Kinder und Jugendliche“).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie

Das toxikologische Profil wird hauptsächlich durch die pharmakologische Wirkung von Ropinirol bestimmt: Verhaltensänderungen, Hypoprolaktinämie, Blutdruckabfall und Abnahme der Herzfrequenz, Ptose und erhöhter Speichelfluss. Nur bei der Albinoratte wurde in einer Langzeitstudie bei der höchsten Dosis (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, und bei der Maus zeigte sich keine karzinogene Wirkung. Bei der Ratte waren als einzige Arzneimittel bezogene Läsionen eine Hyperplasie der Leydig-Zellen und Hodenadenome als Folge der hypoprolaktinämischen Wirkung von Ropinirol zu beobachten. Diese Läsionen sind als artspezifisches Phänomen zu betrachten und stellen kein Risiko für die klinische Anwendung von Ropinirol dar.

Reproduktionstoxizität

Parkinson-Krankheit

Die Verabreichung von Ropinirol an trächtige Ratten in maternal toxischen Dosen führte zu einer Abnahme des fetalen Körpergewichts bei Dosen von 60 mg/kg/Tag (dies entspricht ca. der doppelten AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis), zu einer Zunahme der fetalen Todesfälle bei 90 mg/kg/Tag (dies entspricht ca. der 3fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis) und zu Fehlbildungen der Zehen bei 150 mg/kg/Tag (dies entspricht ca. der 5fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis). Teratogene Wirkungen wurden bei Ratten bei Dosen von 120 mg/kg/Tag (dies entspricht ca. der 4fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis) nicht beobachtet, und beim Kaninchen gab es keinen Hinweis auf eine Auswirkung auf die Entwicklung.

„Restless Legs“-Syndrom

Die Verabreichung von Ropinirol an trächtige Ratten in maternal toxischen Dosen führte zu einer Abnahme des fetalen Körpergewichts bei Dosen von 60 mg/kg/Tag (dies entspricht ca. der 15fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis), zu einer Zunahme der fetalen Todesfälle bei 90 mg/kg/Tag (dies entspricht ca. der 25fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis) und zu Fehlbildungen der Zehen bei 150 mg/kg/Tag (dies entspricht ca. der 40fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis). Teratogene Wirkungen wurden bei Ratten bei Dosen von 120 mg/kg/Tag (dies entspricht ca. der 30fachen AUC beim Menschen nach Verabreichung der Höchstdosis) nicht beobachtet, und beim Kaninchen gab es keinen Hinweis auf eine Auswirkung auf die Entwicklung.

Sicherheitspharmakologie

„Restless Legs“-Syndrom

Aus *In-vitro*-Studien geht hervor, dass Ropinirol hERG-vermittelte Ströme hemmt. Die IC_{50} ist jedoch mindestens 30mal höher als die erwartete Plasmaspitzenkonzentration bei mit der höchsten empfohlenen Dosis (4 mg/Tag) behandelten Patienten und die verfügbaren klinischen Daten für Ropinirol weisen bei therapeutischen Dosen nicht auf das Risiko einer QT-Verlängerung hin (siehe Abschnitt 5.1).

Parkinson-Krankheit

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Ropinirol hERG-vermittelte Ströme hemmt. Die IC_{50} ist mindestens 5mal

höher als die erwartete maximale Plasmakonzentration bei Patienten, die mit der empfohlenen Höchstdosis (24 mg/Tag) behandelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose
Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Citronensäure (E330)
Croscarmellose-Natrium (E468)
Magnesiumstearat (E572)

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

Blisterpackungen

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

Flaschen

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung: Einfarbige Aluminium-/Aluminium-Blisterpackung; weiße, lichtundurchlässige Triplex-(PVC/PE/Aclar)/Aluminium-Blisterpackung

Flaschen: Weiße, lichtundurchlässige HDPE-Flasche mit kindersicherem Verschluss aus Polypropylen

Packungsgrößen

Ropinirol Glenmark 2,0 mg Filmtabletten:
Blisterpackung: 21, 28 und 84
Flasche: 84

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Glenmark Arzneimittel GmbH
Industriestr. 31
82194 Gröbenzell

8. ZULASSUNGSNUMMER

76238.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. August 2010
Datum der Verlängerung der Zulassung: 05. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

05/2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen spezielles Anwendungsgebiet („Restless-Leg“-Syndrom) in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.