

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Requip 0,25 mg - Filmtabletten

Requip 1 mg - Filmtabletten

Requip 2 mg - Filmtabletten

Requip 5 mg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 0,25 mg Ropinirol als Ropinirolhydrochlorid. Hilfsstoff: 45,3 mg Lactose

Jede Filmtablette enthält 1 mg Ropinirol als Ropinirolhydrochlorid. Hilfsstoff: 44,9 mg Lactose

Jede Filmtablette enthält 2 mg Ropinirol als Ropinirolhydrochlorid. Hilfsstoff: 44,6 mg Lactose

Jede Filmtablette enthält 5 mg Ropinirol als Ropinirolhydrochlorid. Hilfsstoff: 43,7 mg Lactose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Requip 0,25 mg - Filmtabletten sind weiße, fünfeckige Tabletten mit der Prägung "SB" auf der einen und "4890" auf der anderen Seite.

Requip 1 mg - Filmtabletten sind grüne, fünfeckige Tabletten mit der Prägung "SB" auf der einen und "4892" auf der anderen Seite.

Requip 2 mg - Filmtabletten sind rosa, fünfeckige Tabletten mit der Prägung "SB" auf der einen und "4893" auf der anderen Seite.

Requip 5 mg - Filmtabletten sind blaue, fünfeckige Tabletten mit der Prägung "SB" auf der einen und "4894" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit unter folgenden Bedingungen:

- Als Monotherapie zur initialen Behandlung, um den Einsatz von L-Dopa hinauszuzögern.
- In Kombination mit L-Dopa während des Verlaufs der Krankheit, wenn die Wirksamkeit von L-Dopa nachlässt bzw. schwankt und sich der therapeutische Effekt von L-Dopa alleine nicht konsistent einstellt (sog. "end of dose" oder "on/off" Schwankungen).

4.2. Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen.

Erwachsene

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

Ropinirol sollte dreimal täglich eingenommen werden. Um die gastrointestinale Verträglichkeit zu verbessern, sollte die Einnahme vorzugsweise mit den Mahlzeiten erfolgen.

Therapiebeginn

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

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

Therapieschema

Nach dem anfänglichen Dosisaufbau kann die Dosis wöchentlich um 0,5 - 1 mg Ropinirol 3 x täglich (1,5-3 mg/Tag) gesteigert werden.

Ein Ansprechen auf die Behandlung kann bei einer Dosierung von 3-9 mg Ropinirol /Tag erwartet werden. Wenn bei dieser Dosierung keine ausreichende Kontrolle der Symptome erzielt oder aufrechterhalten werden kann, ist eine Steigerung der Ropiniroidosis auf max.

24 mg/Tag zulässig. Dosierungen von mehr als 24 mg Ropinirol/Tag wurden klinisch nicht erprobt.

Wenn die Behandlung für einen Tag oder länger unterbrochen wurde, sollte ein neuerlicher Dosisaufbau in Betracht gezogen werden.

Wenn Ropinirol als Adjuvans zur L-Dopa-Therapie verabreicht wird, kann die gleichzeitig verabreichte L-Dopa-Dosis schrittweise entsprechend dem klinischen Ansprechen reduziert werden. In klinischen Studien wurde die L-Dopa-Dosis bei Patienten mit Requip als begleitende Behandlung schrittweise um ungefähr 20% vermindert. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson können während der Einschleichphase von Ropinirol Dyskinesien auftreten. In klinischen Studien zeigte sich, dass eine Reduktion der L-Dopa-Dosis Dyskinesien verbessern 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.

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

Requip wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

Ältere Patienten

Die Ropinirol-Clearance ist bei Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber um circa 15% vermindert. Obwohl keine Dosisanpassung notwendig ist, sollte die Ropinirol-Dosis individuell, mit sorgfältiger Überwachung der Verträglichkeit bis zum optimalen klinischen Ansprechen, gesteigert werden. Bei Patienten im Alter von 75 Jahren und älter sollte zu Behandlungsbeginn eine langsame Titration der Dosis in Betracht gezogen werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Parkinsonscher Krankheit und leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Creatinin-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 über die Anwendung von Ropinirol bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung (Haemodialyse Patienten) zeigte, dass folgende Dosisanpassung bei diesen Patienten notwendig ist. Beginnen soll man die Therapie mit Requip 0,25 mg dreimal täglich. Die weitere Dosissteigerung hängt von der Verträglichkeit und Wirksamkeit ab. Die empfohlene Maximaldosis von Requip beträgt 18 mg/Tag bei Patienten die sich regelmäßig einer Haemodialyse unterziehen. Zusatzdosen nach der Haemodialyse sind nicht notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Die Anwendung von Ropinirol bei Patienten mit schwerwiegender Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) ohne regelmäßige Haemodialyse wurde nicht untersucht.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile aufgelistet in Abschnitt 6.1.
- Schwere Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) ohne regelmäßige Haemodialyse
- Leberfunktionsstörung.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ropinirol wird mit Somnolenz und Episoden plötzlichen Einschlafens, besonders bei Patienten mit Parkinsonscher Krankheit, in Verbindung gebracht. Gelegentlich wurde von plötzlichem Einschlafen während täglicher Aktivitäten, in einigen Fällen ohne es zu merken oder vorherige Warnzeichen, berichtet. Patienten müssen darüber informiert werden, mit dem Rat, während der Behandlung mit Ropinirol nur mit Vorsicht ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen. Patienten, bei denen Somnolenz und/oder plötzliches Einschlafen aufgetreten ist, müssen vom Lenken von Fahrzeugen und vom Bedienen von Maschinen absehen. Ein Herabsetzen der Dosis bzw. ein Absetzen des Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden.

Patienten mit psychiatrischen oder psychotischen Störungen sollten nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses mit Dopaminagonisten behandelt werden.

Impulskontrollstörungen

Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen überwacht werden. Patienten und Betreuern sollte bewusst gemacht werden, dass Verhaltenssymptome von Impulskontrollstörungen wie u.a. krankhafte Spielsucht, gesteigerte Libido, gesteigerter Sexualtrieb, zwanghaftes Ausgeben oder Kaufen, Heißhungeressen und zwanghaftes Essen bei Patienten, die mit Dopaminagonisten inklusive Ropinirol behandelt werden, auftreten können. Dosisreduzierung / langsames Absetzen sollte überlegt werden, wenn solche Symptome sich entwickeln.

Neuroleptisches malignes Syndrom

Symptome, die auf ein neuroleptisches malignes Syndrom hinweisen, wurden nach plötzlichem Absetzen einer dopaminergen Therapie berichtet. Daher wird ein Ausschleichen der Behandlung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Insbesondere zu Beginn der Behandlung wird (aufgrund der Gefahr einer Hypotonie) eine Überwachung des Blutdrucks bei Patienten mit schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (insbesondere Koronarinsuffizienz) empfohlen.

Dopaminagonist Entzugssyndrom

Um die Behandlung von Patienten mit Parkinson Krankheit abzusetzen, sollte Ropinirol schrittweise reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nicht-motorische Nebenwirkungen können beim Ausschleichen oder Absetzen von Dopaminagonisten einschließlich Ropinirol auftreten. Symptome sind u.a. Apathie, Ängstlichkeit, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen und können schwerwiegend sein. Patienten sollten vor Absetzen eines Dopaminagonisten darüber informiert und danach regelmäßig kontrolliert werden. Im Fall von

anhaltenden Symptomen kann es notwendig sein, die Ropiniroidosis vorübergehend zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.8).

Halluzinationen

Halluzinationen sind als Nebenwirkung einer Behandlung mit Dopaminagonisten und L-Dopa bekannt. Patienten sollten darüber informiert werden, dass Halluzinationen auftreten können.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

Patienten mit den seltenen erblichen Formen von Galactosämie, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurde keine pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Ropinirol und L-Dopa oder Domperidon beobachtet, die eine Dosisanpassung bei diesen Präparaten erfordern würde.

Neuroleptika und andere zentral aktive Dopaminantagonisten wie Sulpirid oder Metoclopramid könnten die Wirksamkeit von Ropinirol vermindern und daher sollte die gleichzeitige Anwendung dieser Produkte vermieden werden.

Erhöhte Ropinirolspiegel im Plasma wurden bei Patienten unter hochdosiertem Östrogen beobachtet. Bei Patienten, die bereits unter Hormonsubstitutionstherapie stehen, kann mit der Ropinirolbehandlung in der üblichen Weise begonnen werden. Wenn jedoch eine Hormonsubstitutionstherapie während der Behandlung mit Ropinirol abgesetzt oder begonnen wird, ist unter Umständen in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen eine Dosisanpassung von Ropinirol erforderlich.

Ropinirol wird in erster Linie durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert. Eine Pharmakokinetik-Studie (mit einer Ropiniroidosis von 2 mg 3x täglich) bei Parkinson-Patienten zeigte, dass bei gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin die C_{max} - und AUC-Werte von Ropinirol um 60 bzw. 84% erhöht waren, was ein potentielles Risiko von Nebenwirkungen mit sich bringt. Daher muss gegebenenfalls bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, die Ropinirol Dosis angepasst werden, wenn zusätzlich eine Behandlung mit einem Arzneimittel begonnen wird, von denen bekannt ist, dass sie CYP1A2 hemmen z.B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin. Dies gilt auch, wenn diese Arzneimittel wieder abgesetzt werden.

Eine Pharmakokinetik-Studie bei Parkinson-Patienten zu Interaktionen zwischen Ropinirol (mit einer Ropiniroidosis von 2 mg 3x täglich) 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, im Fall dass Patienten während der Ropinirolbehandlung mit dem Rauchen aufhören oder beginnen, eine Dosisanpassung notwendig sein.

Bei Patienten, die eine Kombination von Vitamin K und Ropinirol erhalten, wurden Fälle von unausgeglichener INR berichtet. Vermehrte klinische und biologische Überwachung (INR) ist berechtigt.

4.6. Fruchtbarkeit, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Ropinirol bei schwangeren Frauen. Während der Schwangerschaft können die Konzentrationen von Ropinirol allmählich ansteigen (siehe Abschnitt 5.2).

Tierstudien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Da das mögliche Risiko für den Menschen unbekannt ist, wird die Anwendung von Ropinirol während der Schwangerschaft nicht empfohlen, es sei denn, der mögliche Nutzen für die Mutter überwiegt das potentielle Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Bei lactierenden Ratten zeigte sich, dass Ropinirol-ähnliche Substanzen in die Milch abgegeben werden. Es ist unbekannt, ob Ropinirol und seine Metaboliten in humaner Milch ausgeschieden werden. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Ropinirol kann eine Hemmung der Milchbildung bewirken; eine Behandlung mit Ropinirol während der Stillzeit ist kontraindiziert.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Auswirkung von Ropinirol auf die menschliche Fortpflanzungsfähigkeit vor. In Fertilitätsstudien mit weiblichen Ratten wurde ein Effekt auf die Nidation beobachtet, es zeigte sich jedoch kein Effekt auf die männliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Patienten, die mit Ropinirol behandelt werden und Halluzinationen, Somnolenz und/oder Episoden plötzlichen Einschlafens zeigen, müssen informiert werden, dass sie kein Fahrzeug lenken oder keiner Tätigkeit nachgehen sollen, bei der verringerte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere Personen dem Risiko schwerer Verletzungen oder des Todes aussetzt (z.B. Bedienen von Maschinen), solange, bis wiederholte Episoden und Schläfrigkeit nicht mehr auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet. Es ist angegeben ob diese unerwünschten Nebenwirkungen während klinischer Studien in Monotherapie oder in Begleittherapie mit L-Dopa aufgetreten sind. Die Häufigkeit ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), 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, Rash, Pruritus)

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig: Halluzinationen

Gelegentlich: Psychotische Reaktionen (außer Halluzinationen) einschließlich Delirium, Wahnvorstellungen und Paranoia.

Nicht bekannt: Aggression*, Dopamin-Dysregulations-Syndrom

* Aggression wurde assoziiert mit psychiatrischen Reaktionen als auch mit Zwangssymptomen.

Impulskontrollstörungen (nicht bekannt)

krankhafte Spielsucht, gesteigerte Libido, gesteigerter Sexualtrieb, zwanghaftes Ausgeben oder Kaufen, Heißhungeressen und zwanghaftes Essen kann bei Patienten, die mit Dopaminagonisten inklusive Ropinirol behandelt werden, vorkommen (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Anwendung in Studien mit Kombinationstherapie:

Häufig: Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig: Somnolenz

Häufig: Benommenheit (einschließlich Schwindel)

Gelegentlich: Plötzliches Einschlafen, starke Tagesschläfrigkeit

Ropinirol wird mit Schläfrigkeit in Verbindung gebracht, gelegentlich auch mit starker Tagesschläfrigkeit und Episoden plötzlichen Einschlafens.

Anwendung in Studien mit Monotherapie:

Sehr häufig: Synkope

Anwendung in Studien mit Kombinationstherapie:

Sehr häufig: Dyskinesie. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Morbus Parkinson können während der Einschleichphase von Ropinirol Dyskinesien auftreten. In klinischen Studien zeigte sich, dass eine Reduktion der L-Dopa-Dosis Dyskinesien verbessern kann (siehe Abschnitt 4.2.).

Gefäßerkrankungen:

Gelegentlich: Orthostatische Hypotonie, Hypotonie

Hypotonie oder orthostatische Hypotonie sind selten schwerwiegend.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Sodbrennen

Anwendung in Studien mit Monotherapie:

Häufig: Erbrechen, Abdominalschmerzen

Leber- und Gallenerkrankungen:

Unbekannt: Reaktionen der Leber, hauptsächlich ein Ansteigen der Leberenzyme

Allgemeine Erkrankungen:

Anwendung in Studien mit Monotherapie

Häufig: periphere Ödeme (einschließlich Beinödeme)

Nicht bekannt: Dopaminagonist Entzugssyndrom (inkludiert Apathie, Ängstlichkeit, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen)

Dopaminagonist Entzugssyndrom

Nicht-motorische Nebenwirkungen können beim 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5, 1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Die Symptome einer Ropinirol-Überdosierung hängen mit der dopaminergen Wirkung des Präparates zusammen.

Diese Symptome können durch entsprechende Behandlung mit Dopaminantagonisten wie zum Beispiel Neuroleptika oder Metoclopramid gemildert werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminerge Mittel, Dopaminagonisten

ATC Code: N04BC04

Wirkmechanismus

Ropinirol ist ein nicht ergoliner D2/D3 Dopaminagonist der die striatalen Dopaminrezeptoren stimuliert.

Ropinirol wirkt dem Dopaminmangel, der den Morbus Parkinson charakterisiert, durch Stimulierung der Dopaminrezeptoren im Striatum entgegen. Ropinirol verursacht durch seine Wirkung im Hypothalamus und in der Hypophyse eine Hemmung der Prolaktinsekretion.

Studie zur Wirkung von Ropinirol auf die kardiale Repolarisation

Eine an gesunden, freiwilligen Männern und Frauen (erhielten Dosen von 0,5, 1, 2 und 4 mg Ropinirol Filmtabletten (in nicht retardierter Form) einmal täglich) durchgeführte „Thorough QT“-Studie zeigte bei der 1mg Dosis eine maximale Erhöhung der QT-Dauer um 3,46 msec (Millisekunden) (Punktschätzung) im Vergleich zu Placebo. Die Obergrenze des einseitigen 95% CIs (Konfidenzintervall) für den höchsten Mittelwert war weniger als 7,5msec. Die Wirkung von Ropinirol bei höheren Dosen wurde nicht systematisch untersucht.

Die verfügbaren klinischen Daten aus dieser „Thorough QT“-Studie deuten nicht auf ein Risiko für QT-Verlängerung bei Dosen bis zu 4 mg Ropinirol pro Tag hin. Ein Risiko für QT-Verlängerung kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, da keine „Thorough QT“-Studie mit höheren Dosierungen bis zu 24mg/Tag durchgeführt wurde.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Die Bioverfügbarkeit von Ropinirol beträgt in etwa 50% (36-57%). Die orale Resorption von Ropinirol – Filmtabletten (in nicht retardierter Form) erfolgt rasch, Plasma-Spitzenkonzentrationen von Ropinirol werden im Mittel nach 1,5 Stunden erreicht. Eine fettreiche Mahlzeit verringert die Resorptionsrate, wie durch Verzögerung der mittleren T_{max} um 2,6 Stunden und eine durchschnittliche Abnahme der C_{max} um 25 % gezeigt wurde.

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist gering (10-40%). Wie auf Grund seiner hohen Lipophilie zu erwarten, zeigt Ropinirol ein großes Verteilungsvolumen (ca. Wert 7 l/kg).

Biotransformation:

Ropinirol wird in erster Linie durch das Cytochrom P450 Enzym CYP1A2 metabolisiert. Seine Metaboliten werden vorwiegend mit dem 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 systemischen Kreislauf mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von ungefähr 6 Stunden entfernt.

Die Zunahme systemischer Exposition (C_{max} und AUC) ist über den gesamten therapeutischen Dosisbereich in etwa proportional. Es wurde keine Änderung der oralen Clearance nach einfacher und wiederholter oraler Gabe beobachtet. Eine

große interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter wurde festgestellt.

Niereninsuffizienz:

Bei Parkinsonpatienten mit milder bis moderater Niereninsuffizienz wurde keine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol beobachtet.

Bei Patienten im Endstadium einer Nierenerkrankung mit regelmäßiger Haemodialyse ist die orale Clearance von Ropinirol um ungefähr 30% reduziert. Die orale Clearance der Metaboliten SKF-104557 und SKF-89124 ist um ungefähr 80% beziehungsweise 60% vermindert. Daher ist die empfohlene Maximaldosis bei diesen Parkinsonpatienten auf 18 mg/Tag reduziert (siehe Abschnitt 4.2)

Schwangerschaft:

Es ist zu erwarten, dass die physiologischen Veränderungen in der Schwangerschaft (einschließlich einer verminderten CYP1A2 Aktivität) allmählich zu einer erhöhten systemischen Exposition der Mutter gegenüber Ropinirol führen (Erreichen einer ungefähr 2-fachen Erhöhung bis zum dritten Trimester auf Grund von physiologisch basierten pharmakokinetischen Modellen).

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktive Toxizität:

In Fertilitätsstudien mit weiblichen Ratten wurde durch den Prolaktin-senkenden Effekt von Ropinirol eine Auswirkung auf die Nidation beobachtet. Es sollte beachtet werden, dass Prolaktin für die menschliche Nidation nicht nötig ist.

In Tierversuchen führte die Verabreichung von Ropinirol an trächtige Ratten in für das Muttertier toxischen Dosen bei 60 mg/kg/Tag (durchschnittliche AUC in Ratten entspricht ungefähr der zweifachen höchsten AUC der maximal empfohlenen Dosis im Menschen (MRHD)) zu einem verminderten Körpergewicht des Fetus, bei 90 mg/kg/Tag (entspricht ungefähr der dreifachen höchsten AUC der MRHD) zu vermehrtem Fruchttod und bei 150 mg/kg/Tag (entspricht ungefähr der fünffachen höchsten AUC der MRHD) zu Finger- und Zehenmißbildungen. Bei mit 120 mg/kg/Tag (entspricht ungefähr der vierfachen höchsten AUC der MRHD) behandelten Ratten wurde keine teratogene Wirkung festgestellt. Auch bei Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine die Organentwicklung beeinträchtigende Wirkung bei alleiniger Verabreichung von 20 mg/kg (neuneinhalbfache durchschnittliche C_{max} der MRHD des Menschen). Die gleichzeitige Verabreichung von Ropinirol von 10 mg/kg (4,8-fache durchschnittliche C_{max} der MRHD des Menschen) in Kombination mit oral verabreichtem L-Dopa führte bei Kaninchen jedoch zu höherem Auftreten und Schweregrad von Finger- und Zehenmißbildungen im Vergleich zu alleiniger L-Dopa Verabreichung.

Toxikologie: Das toxikologische Profil wird hauptsächlich durch die pharmakologische Wirkung des Präparates (Verhaltensänderungen, Hypoprolaktinämie, Senkung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz, Ptosis und Speichelfluss) bestimmt.

Nur bei der Albinoratte wurde in einer Langzeitstudie bei der Höchstdosis (50 mg/kg/Tag) eine retinale Degeneration gesehen, was vermutlich mit einer zunehmenden Lichtexposition in Zusammenhang stand.

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

Karzinogenität: An Mäusen und Ratten wurden Zweijahresstudien mit Dosierungen von bis zu 50 mg/kg/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.

Sicherheits hERG-Ionenkanalanalyse

In vitro Studien haben gezeigt, dass Ropinirol den vom hERG-regulierten Ionenstrom inhibiert. Die IC50 (mittlere inhibitorische Konzentration) ist bei Patienten, die mit der höchsten empfohlenen Dosis (24 mg/Tag) behandelt werden, um das fünffache höher als die erwartete Plasmamaximalkonzentration (siehe Abschnitt 5.1.).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat.

Filmüberzug:

0,25 mg (weiß): Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171), Polysorbat 80 (E433).

1 mg (grün): Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171), gelbes Eisenoxid (E172), Indigotin I (E132).

2 mg (rosa): Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171), gelbes Eisenoxid (E172), rotes Eisenoxid (E172).

5 mg (blau): Hypromellose, Macrogol 400, Titandioxid (E 171), Indigotin I (E132), Polysorbat 80 (E433).

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PVdC-Aluminium/Papier kindersicherer Blister oder Aluminium (Alu)-
Alu/Papier kindersicherer Blister

0,25 mg: Packungen mit 21, 84, 210 Filmtabletten

1 mg: Packungen mit 21, 84 Filmtabletten

2 mg: Packungen mit 21, 84 Filmtabletten

5 mg: Packungen mit 21, 84 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Requip 0,25 mg - Filmtabletten: 1-21708

Requip 1 mg - Filmtabletten: 1-21710

Requip 2 mg – Filmtabletten: 1-21711

Requip 5 mg – Filmtabletten: 1-21712

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.12.1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08.07.2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich

0,25 mg: Durchdrückpackung zu 21 Stück

1 mg: Durchdrückpackung zu 21 und 84 Stück

2 mg: Durchdrückpackung zu 21 und 84 Stück

5 mg: Durchdrückpackung zu 84 Stück