

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Requip-Modutab 2 mg - Retardtabletten

Requip-Modutab 4 mg - Retardtabletten

Requip-Modutab 8 mg - Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Requip-Modutab 2 mg – Retardtabletten:

Jede Retardtablette enthält 2 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: jede Tablette enthält 44,0 mg Lactose.

Requip-Modutab 4 mg – Retardtabletten:

Jede Retardtablette enthält 4 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: jede Tablette enthält 41,8 mg Lactose, 1,24 mg Gelborange S (E110).

Requip-Modutab 8 mg – Retardtabletten:

Jede Retardtablette enthält 8 mg Ropinirol (als Hydrochlorid).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: jede Tablette enthält 37,5 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Requip-Modutab 2 mg sind kapselförmige, filmüberzogene rosa Retardtabletten mit der Prägung "GS" auf der einen und "3V2" auf der anderen Seite.

Requip-Modutab 4 mg sind kapselförmige, filmüberzogene hellbraune Retardtabletten mit der Prägung "GS" auf der einen und "WXG" auf der anderen Seite.

Requip-Modutab 8 mg sind kapselförmige, filmüberzogene rote Retardtabletten mit der Prägung "GS" auf der einen und "5CC" 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.

Requip-Modutab - Retardtabletten sollten einmal täglich, jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme kann mit oder ohne einer Mahlzeit erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Requip-Modutab - Retardtabletten sollen als Ganzes geschluckt und nicht gekaut, zerkleinert oder geteilt werden.

Therapiebeginn

Die Initialdosis Ropinirol beträgt 2 mg 1 x täglich während der ersten Woche. Anschließend sollte mit der zweiten Behandlungswoche die Dosis auf 4 mg 1 x täglich erhöht werden. Ein Ansprechen auf die Therapie kann bei einer Dosierung von 4 mg 1 x täglich Ropinirol erwartet werden.

Patienten, die eine Behandlung mit 2 mg/Tag Ropinirol-Retardtabletten beginnen und die durch die zu Behandlungsbeginn auftretenden Nebenwirkungen erheblich beeinträchtigt werden, können von einer Umstellung auf Ropinirol-Filmtabletten (mit sofortiger Wirkstofffreisetzung) in einer niedrigeren Dosis und dreimal täglicher Einnahme profitieren.

Therapieschema

Patienten sollten auf die niedrigst mögliche Dosierung eingestellt werden, die noch eine Kontrolle der Symptome ermöglicht.

Wenn bei einer Dosierung von 4 mg Ropinirol 1 x täglich keine ausreichende Kontrolle der Symptome erzielt werden kann, ist eine Steigerung der täglichen Dosierung um 2 mg in wöchentlichem oder längerem Intervall zulässig, bis zu einer Dosierung von maximal 8 mg Ropinirol Retardtabletten 1 x täglich.

Wenn bei einer Dosierung von 8 mg Ropinirol 1 x täglich noch immer keine ausreichende Kontrolle der Symptome erzielt oder aufrechterhalten werden kann, ist eine Steigerung der täglichen Dosierung um 2 mg bis 4 mg in zweiwöchentlichem oder längerem Intervall zulässig. Die maximale tägliche Dosis Ropinirol ist 24 mg.

Es wird empfohlen, den Patienten die kleinste Menge an Ropinirol Retardtabletten zu verschreiben, die notwendig ist, um die benötigte Dosis zu erreichen, indem man die höchst mögliche Retardtablettenstärke verwendet.

Wenn die Behandlung für einen Tag oder länger unterbrochen wurde, sollte eine neuerliche Dosistitration in Betracht gezogen werden (siehe oben).

Wenn Requip-Modutab - Retardtabletten als Zusatz zur L-Dopa-Therapie verabreicht werden, 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-Modutab als Begleittherapie schrittweise um ca. 30 % reduziert. Wird bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonscher Erkrankung, zur bestehenden L-Dopa Therapie zusätzlich Requip-Modutab gegeben, kann bei Behandlungsbeginn mit Requip-Modutab eine Dyskinesie auftreten. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass eine Verminderung der L-Dopa Dosis die Dyskinesie bessern 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).

Bei Umstellung von Requip – Filmtabletten auf Requip-Modutab – Retardtabletten

Patienten können über Nacht von Requip – Filmtabletten auf Requip-Modutab – Retardtabletten umgestellt werden. Die Requip-Modutab – Retardtabletten Dosis sollte auf der vom Patienten zuvor eingenommenen Requip – Filmtabletten-Gesamt-Tagesdosis basieren. Die nachfolgende Tabelle zeigt die empfohlene Dosierung für Patienten, die von Requip– Filmtabletten auf Requip-Modutab – Retardtabletten umgestellt werden.

Umstellung von Requip – Filmtabletten auf Requip-Modutab – Retardtabletten:

Requip-Filmtabletten Gesamt-Tagesdosis (mg)	Requip-Modutab – Retardtabletten Gesamt-Tagesdosis (mg)
0,75 – 2,25	2
3 – 4,5	4
6	6
7,5 – 9	8
12	12
15 – 18	16
21	20
24	24

Nach der Umstellung auf Requip-Modutab – Retardtabletten, kann die Dosis, abhängig vom Ansprechen auf die Therapie, angepasst werden (siehe Therapiebeginn und Therapieschema).

Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patienten

Die Ropinirol-Clearance ist bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter 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-Modutab 2 mg einmal täglich. Die weitere Dosissteigerung hängt von der Verträglichkeit und Wirksamkeit ab. Die empfohlene Maximaldosis von Requip-Modutab 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 weniger als 30 ml/min) ohne regelmäßige Haemodialyse wurde nicht untersucht.

4.3. Gegenanzeigen

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

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Somnolenz und Episoden plötzlichen Einschlafens

Ropinirol wird mit Somnolenz und Episoden plötzlichen Einschlafens, besonders bei Patienten mit Parkinsonscher Krankheit, in Verbindung gebracht. Es wurde von plötzlichem Einschlafen während täglicher Aktivitäten, in einigen Fällen ohne es zu merken oder vorherige Warnzeichen, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). 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.

Psychiatrische oder psychotische Störungen

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 Betreuer 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.

Manie

Patienten sollten regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Manie überwacht werden. Patienten und Betreuer sollte bewusst gemacht werden, dass bei Patienten, die mit Ropinirol behandelt werden, Symptome von Manie mit oder ohne Symptome von Impulskontrollstörungen 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).

Beschleunigter gastrointestinaler Durchgang

Requip-Modutab Tabletten sind so aufgebaut, dass die Medikation über die Dauer von 24h freigesetzt wird. Bei beschleunigtem gastrointestinalen Durchgang besteht das Risiko einer unvollständigen Freisetzung der Medikation und es können Medikationsrückstände in den Stuhl gelangen.

Hypotonie

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

Halluzinationen

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

Sonstige Bestandteile

Lactose

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Farbstoff Gelborange

Requip-Modutab 4 mg – Retardtabletten enthalten den Azofarbstoff Gelborange S (E110), welcher allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Natrium

Jede Requip-Modutab Retardtablette (2 mg, 4 mg und 8 mg) enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Ropinirol-Dosis 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 Ropinirol-Dosis 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-Antagonisten und Ropinirol erhalten, wurden Fälle von unausgeglichener INR berichtet. Vermehrte klinische und biologische Überwachung (INR) ist berechtigt.

4.6. Fertilität, 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 zu 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.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden entweder bei klinischen Studien bei der Behandlung von Parkinson mit Requip-Modutab-Retardtabletten oder Filmtabletten (sofortige Freisetzung) bei Dosierungen von bis zu 24 mg/Tag, oder aus Post-marketing Studien berichtet.

	<u>In Monotherapie</u>	<u>In Begleittherapie</u>
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		
Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Urtikaria, Angioödem, Hautausschlag, Pruritus)	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		
Häufig	Halluzinationen	
		Verwirrtheit
Gelegentlich	Psychotische Reaktionen (außer Halluzinationen) einschließlich Delirium, Wahnvorstellung, Paranoia	
Nicht bekannt	Impulskontrollstörungen: krankhafte Spielsucht, gesteigerte Libido, gesteigerter Sexualtrieb, zwanghaftes Ausgeben oder Kaufen, Heißhungeressen und zwanghaftes Essen kann bei Patienten, die mit Dopaminagonisten inklusive Requip Modutab behandelt werden, vorkommen (siehe Abschnitt 4.4).	
	Manie (siehe Abschnitt 4.4)	
	Aggression*	
	Dopamin-Dysregulations-Syndrom	
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
Sehr häufig	Somnolenz	Somnolenz**

	Synkope	Dyskinesie***
Häufig	Schwindelanfall (inklusive Vertigo), plötzliches Einschlafen	
Gelegentlich	starke Tagesschläfrigkeit	
<i>Gefäßkrankungen</i>		
Häufig		posturale Hypotonie, Hypotonie
Gelegentlich	posturale Hypotonie, Hypotonie	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i>		
Sehr häufig	Übelkeit	Übelkeit****
Häufig	Verstopfung, Sodbrennen	
	Erbrechen, Abdominalschmerzen	

<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>		
Nicht bekannt	Reaktionen der Leber, hauptsächlich Anstieg der Leberenzyme	
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		
Häufig	Peripheres Ödem	
	Beinödem	
Nicht bekannt	Dopaminagonisten-Absetzsyndrom (inkludiert Apathie, Ängstlichkeit, Depression, Müdigkeit, Schwitzen und Schmerzen) *****	

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

** Somnolenz wurde in den klinischen Studien mit Ropinirol als Begleittherapie bei Verwendung von Ropinirol mit sofortiger Wirkstofffreisetzung sehr häufig beobachtet, bei Verwendung von Ropinirol mit verzögerter Wirkstofffreisetzung häufig.

*** Bei Patienten mit fortgeschrittener Parkinsonscher Erkrankung können bei Behandlungsbeginn mit Ropinirol Dyskinesien auftreten. In klinischen Studien hat sich gezeigt, dass eine Verminderung der L-Dopa Dosis die Dyskinesie bessern kann (siehe Abschnitt 4.2).

**** Übelkeit wurde in den klinischen Studien mit Ropinirol als Begleittherapie bei Verwendung von Ropinirol mit sofortiger Wirkstofffreisetzung sehr häufig beobachtet, bei Verwendung von Ropinirol mit verzögerter Wirkstofffreisetzung häufig.

***** 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 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: Dopamin-Agonisten 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.

Klinische Wirksamkeit:

Eine 36-wöchige, doppelblinde, dreiphasige Crossover Studie bei Monotherapie, durchgeführt an 161 Patienten in einer frühen Phase der Parkinsonschen Erkrankung, zeigte, dass Requip-Modutab - Retardtabletten hinsichtlich des primären Endpunkts den Requip-Filmtabletten nicht unterlegen waren. Der primäre Endpunkt war der Behandlungsunterschied, gemessen als die Veränderung vom Ausgangswert des „Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Motor-Score“ (es wurde eine 3 Punkt Spanne im Motor-Score als Nichtunterlegenheit festgelegt). Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen Requip-Modutab - Retardtabletten und Requip-Filmtabletten betrug am Studienende -0,7 Punkte (95% CI: [-1,51; 0,10], p=0,0842).

Im Anschluss an eine Umstellung über Nacht auf eine ähnliche Dosis der anderen Tablettenform, ergab sich kein Unterschied im Nebenwirkungsprofil und weniger als 3% der Patienten benötigten eine Dosisanpassung (alle Dosisanpassungen waren Steigerungen um eine Dosierungsstufe. Keiner der Patienten benötigte eine Dosisverminderung).

Eine 24-wöchige, doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppen-Studie mit Requip-Modutab – Retardtabletten bei Patienten mit Parkinsonscher Erkrankung, die unter L-Dopa nicht ausreichend kontrolliert waren, zeigte eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo im primären Endpunkt, der Veränderung vom Ausgangswert der Off-Phase (adjustierte mittlere Behandlungsdifferenz – 1,7 Stunden (95% CI: [-2,34; -1,09]), p<0,0001). Dies wurde durch folgende sekundäre Wirksamkeitsparameter unterstützt: Veränderung vom Ausgangswert der Gesamt-On-Phase (+1,7 Stunden (95% CI: [1,06; 2,33]), p<0,0001) und Gesamt-On-Phase ohne störende Dyskinesien (+1,5 Stunden (95% CI: [0,85; 2,13]), p<0,0001). Weiters wichtig ist, dass es keinen

Hinweis auf einen Anstieg vom Ausgangswert der Gesamt-On-Phase mit störenden Dyskinesien gab, weder aufgrund von „Diary Card“ Daten noch aufgrund von UPDRS Daten.

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 1 mg 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 7,5 msec. 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 24 mg/Tag durchgeführt wurde.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Die Bioverfügbarkeit von Ropinirol beträgt in etwa 50% (36-57%). Im Anschluss an eine orale Verabreichung von Requip-Modutab steigt die Plasmakonzentration langsam an, mit einer mittleren Zeit bis zur C_{max} zwischen 6 und 10 Stunden.

In einer Steady-State Studie an 25 Parkinson Patienten die einmal täglich 12 mg Requip-Modutab – Retardtabletten erhielten, erhöhte eine fettreiche Mahlzeit die systemische Ropinirol-Aufnahme. Es kam zu einer durchschnittlichen Steigerung der AUC um 20 % und der C_{max} um 44 %. Die T_{max} war um 3 Stunden verzögert. Allerdings sind die Änderungen höchstwahrscheinlich klinisch nicht relevant (z.B. erhöhtes Auftreten von Nebenwirkungen).

Die systemische Exposition von Ropinirol, basierend auf der gleichen Tagesdosis, ist bei Ropinirol-Modutab - Retardtabletten und Ropinirol-Filmtabletten vergleichbar.

Verteilung:

Die Plasmaproteinbindung von Ropinirol ist gering (10-40%).

Wie auf Grund seiner hohen Lipophilie zu erwarten, zeigt Ropinirol ein großes Verteilungsvolumen (ungefähr 7 l/kg).

Biotransformation:

Für den oxidativen Stoffwechsel ist hauptsächlich das Cytochrome P450 Isoenzym CYP1A2 verantwortlich. Ropinirol wird in erster Linie in Form von Metaboliten in den 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 Eliminationshalbwertszeit von etwa 6 Stunden ausgeschieden. Die Zunahme der systemischen Exposition (C_{max} und AUC) von Ropinirol ist ungefähr proportional über den therapeutischen Dosierungsbereich. Nach Einmaldosierung oder wiederholter Dosierung wurden keine Änderungen in der oralen Clearance von Ropinirol beobachtet. Es wurde eine große interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter beobachtet. Im Anschluss an die Steady-State-Verabreichung von Ropinirol-Modutab – Retardtabletten, lag die interindividuelle Variabilität für C_{max} zwischen 30% und 55% und für AUC zwischen 40% und 70%.

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 (siehe auch Abschnitt 4.6).

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 einer Höchstdosis von 50 mg/kg 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 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.

Sicherheitspharmakologie:

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

Retardtablettenkern: Hypromellose, hydriertes Rizinusöl, Carmellose-Natrium, Povidon (K29-32), Maltodextrin, Magnesiumstearat, Lactose-Monohydrat, hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid, Mannitol (E421), Eisenoxid gelb (E172), Glyceroldibehinat

Requip-Modutab 2 mg - Retardtabletten:

Filmüberzug: OPADRY rosa OY-S-24900 (Hypromellose, Eisenoxid gelb (E172), Titandioxid (E171), Macrogol 400, Eisenoxid rot (E172)).

Requip-Modutab 4 mg - Retardtabletten:

Filmüberzug: OPADRY hellbraun OY 27207 (Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Gelborange S (E110), Indigotin I (E132)).

Requip-Modutab 8 mg - Retardtabletten:

Filmüberzug: OPADRY rot 03B25227 (Hypromellose, Eisenoxid gelb (E172), Titandioxid (E171), Eisenoxid schwarz (E172), Macrogol 400, Eisenoxid rot (E172)).

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

2 mg Retardtabletten: 2 Jahre

4 mg und 8 mg Retardtabletten: 3 Jahre

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

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

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Requip-Modutab 2 mg - Retardtabletten;

Packungen mit 28, 42 (als Starterpackung) oder 84 Filmtabletten in kindersicheren PVC/PE/PVdC-Aluminium/Papier Blister

Requip-Modutab 4 mg - Retardtabletten:

Packungen mit 28 oder 84 Filmtabletten in kindersicheren PVC/PE/PVdC-Aluminium/Papier Blister

Requip-Modutab 8 mg - Retardtabletten:

Packungen mit 28 oder 84 Filmtabletten in kindersicheren PVC/PE/PVdC-Aluminium/Papier Blister

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-Modutab 2 mg - Retardtabletten: 1-27360

Requip-Modutab 4 mg - Retardtabletten: 1-27362

Requip-Modutab 8 mg - Retardtabletten: 1-27364

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28.12.2007/08.03.2012

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig