

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Requip 0,25 mg

Requip 0,5 mg

Requip 1 mg

Requip 2 mg

Requip 5 mg

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette Requip 0,25 mg enthält 0,285 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 0,25 mg Ropinirol.

Eine Filmtablette Requip 0,5 mg enthält 0,57 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 0,5 mg Ropinirol.

Eine Filmtablette Requip 1 mg enthält 1,14 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 1 mg Ropinirol.

Eine Filmtablette Requip 2 mg enthält 2,28 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 2 mg Ropinirol.

Eine Filmtablette Requip 5 mg enthält 5,7 mg Ropinirolhydrochlorid, entsprechend 5 mg Ropinirol.

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. Darreichungsform

Filmbeschichtete, pentagonal geformte Tabletten zur oralen Verabreichung. Die Filmtabletten werden durch ihre Farben unterschieden; 0,25 mg (weiß), 0,5 mg (gelb); 1 mg (grün), 2 mg (rosa), 5 mg (blau).

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Parkinsonschen Krankheit:

- Ropinirol als Monotherapie zur Initialbehandlung, um den Einsatz von L-Dopa hinauszuzögern.
- Ropinirol 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

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 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 (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Gesamtdosis/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 Ropiniroldosis auf max. 24 mg/Tag zulässig. Dosierungen von mehr als 24 mg Ropinirol/Tag wurden klinisch nicht erprobt.

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

Bei Umstellung von einem anderen Dopaminagonisten auf Ropinirol sind die Absetzrichtlinien des Herstellers 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.

Ältere Patienten

Die Ropinirol-Clearance ist bei Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren vermindert. Daher sollte die Steigerung der Dosierung stufenweise erfolgen und an das individuelle Ansprechen auf die Therapie angepasst 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.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber Ropinirol und anderen Bestandteilen des Arzneimittels.
- Schwere Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 30 ml/min);
Leberfunktionsstörung. Hierzu liegen keine speziellen klinischen Studien vor.
- Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Ropinirol wurde mit Schläfrigkeit und plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht, vor allem bei Patienten mit Parkinson-Erkrankung. Gelegentlich wurde über plötzlichem Einschlafen bei Alltagsaktivitäten berichtet. In einigen Fällen traten solche Episoden ohne vorherige Warnzeichen oder unbewusst auf. Die Patienten müssen hierüber informiert und darauf hingewiesen werden, vorsichtig zu sein, wenn sie während der Behandlung mit Requip ein Kraftfahrzeug führen oder eine Maschine bedienen.

Patienten, bei denen Schläfrigkeit und/oder plötzlichem Einschlafen aufgetreten ist, dürfen kein Kraftfahrzeug führen oder eine Maschine bedienen. Darüber hinaus sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen des Medikaments erwogen werden.

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

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei schwerer kardiovaskulärer Erkrankung (insbesondere Koronarinsuffizienz) ist mit Vorsicht zu therapieren. Insbesondere zu Beginn der Behandlung wird (aufgrund der Gefahr einer orthostatischen Hypotonie) eine Überwachung des Blutdrucks empfohlen.

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 einem der Präparate erfordern würde.

Erhöhte Ropinirolspiegel im Plasma wurden bei Frauen unter hoch dosiertem 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 abhängig vom Ansprechen auf die Behandlung eine Dosisanpassung von Ropinirol erforderlich.

Ropinirol wird in erster Linie durch das Cytochrom-P450-Isoenzym CYP1A2 metabolisiert. Eine Pharmakokinetik-Studie (mit einer Dosierung von 3-mal täglich 2 mg) bei Parkinson-Patienten zeigte, dass bei gleichzeitiger Gabe von Ciprofloxacin die C_{max} - und AUC-Werte von Ropinirol um 60 % bzw. 84 % erhöht waren. Daraus ergibt sich ein potentiell Risiko für Nebenwirkungen. Daher muss gegebenenfalls bei Patienten, die bereits Ropinirol erhalten, dessen Dosis angepasst werden, wenn die Patienten zusätzlich Arzneimittel erhalten, die CYP1A2 hemmen, z. B. Ciprofloxacin, Enoxacin oder Fluvoxamin. Dies gilt auch, wenn diese Arzneimittel wieder abgesetzt werden.

Eine Pharmakokinetik-Studie bei Parkinson-Patienten zu Interaktionen zwischen Ropinirol (in einer Dosierung von 3-mal täglich 2 mg) und Theophyllin, einem Substrat von CYP1A2, zeigte weder eine Änderung der Pharmakokinetik von Ropinirol noch von Theophyllin.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

In Tierversuchen führte die Verabreichung von Ropinirol an trächtige Ratten in für das Muttertier toxischen Dosen bei 60 mg/kg zu einem verminderten Körpergewicht des Fetus, bei 90 mg/kg zu vermehrtem Fruchttod und bei 150 mg/kg zu Zehenmissbildungen. Bei mit 120 mg/kg behandelten Ratten wurde keine teratogene Wirkung festgestellt. Auch bei Kaninchen gab es keine Hinweise auf eine die Entwicklung beeinträchtigende Wirkung.

Beim Menschen wurden keine Schwangerschaftsstudien mit Ropinirol durchgeführt. Daher darf Ropinirol während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Wenn während der Behandlung mit Requip eine Schwangerschaft eintritt, sollte der Rat eines Experten eingeholt werden.

Stillzeit

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Patienten, bei denen unter Behandlung mit Ropinirol Schläfrigkeit und/oder plötzliches Einschlafen auftreten bzw. aufgetreten sind, müssen darauf hingewiesen werden, kein Kraftfahrzeug zu führen oder Tätigkeiten auszuüben, bei denen eine beeinträchtigte Aufmerksamkeit sie selbst oder andere dem Risiko einer Verletzung oder des Todes aussetzen kann (z. B. eine Maschine bedienen). Dies gilt so lange, bis keine wiederkehrenden Episoden von plötzlichem Einschlafen oder Schläfrigkeit mehr auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

a)

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen nach Organsystemen und Häufigkeit eingeteilt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($> 1/10$),

häufig ($> 1/100$, $< 1/10$),

gelegentlich ($> 1/1000$, $< 1/100$),

selten ($> 1/10.000$, $< 1/1000$),

sehr selten ($< 1/10.000$), einschließlich gemeldeter Einzelfälle.

Häufig und gelegentlich berichtete Nebenwirkungen wurden in der Regel anhand der zusammengeführten Daten aus klinischen Studien ermittelt und werden als Überschreitung der Häufigkeit im Vergleich zu Placebo zitiert. Seltene und sehr seltene Nebenwirkungen stammen in der Regel aus Spontanmeldungen nach Markteinführung und beziehen sich daher eher auf die Meldehäufigkeit als auf die tatsächliche Häufigkeit.

b)

Psychische Störungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Monotherapie auftraten:

Häufig: Halluzinationen.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Kombinationstherapie auftraten:

Häufig: Verwirrtheit, Halluzinationen.

Störungen des Nervensystems

Gelegentlich: deutliche Tagesmüdigkeit*, plötzliches Einschlafen*

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Monotherapie auftraten:

Sehr häufig: Schläfrigkeit, Synkope.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Kombinationstherapie auftraten:

Sehr häufig: Dyskinesie, Schläfrigkeit.

Funktionsstörungen der Gefäße

Gelegentlich: Hypotonie, orthostatische Hypotonie*.

Gastrointestinale Beschwerden

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Monotherapie auftraten:

Sehr häufig: Übelkeit.

Gelegentlich: Schmerzen im Abdomen, Erbrechen, Sodbrennen.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Kombinationstherapie auftraten:

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Sodbrennen.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Sehr selten: hepatische Reaktionen, Anstieg der Leberenzyme*.

Allgemeine Störungen

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Ropinirol als Monotherapie auftraten:

Häufig: Beinödem.

* Siehe Abschnitt c) unten.

c)

Störungen des Nervensystems

Ropinirol ist mit dem Auftreten von Schläfrigkeit verbunden und wurde gelegentlich auch mit deutlicher Tagesmüdigkeit und Episoden von plötzlichem Einschlafen in Verbindung gebracht.

Funktionsstörungen der Gefäße

Unter Therapie mit Ropinirol wurde über Hypotension oder orthostatische Hypotension berichtet. Diese Nebenwirkungen waren in seltenen Fällen schwer.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

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

4.9 Überdosierung

Im Rahmen der klinischen Studien gab es keine Fälle von absichtlicher Ropinirol-Überdosierung. Es ist anzunehmen, dass die Symptome einer Ropinirol-Überdosierung mit der dopaminergen Wirkung des Präparates zusammenhängen.

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: Anti-Parkinson-Mittel;

ATC-Code: N04BC04.

Ropinirol ist ein nicht ergoliner Dopaminagonist. Ropinirol mildert die Symptome eines Dopaminmangels, der den Morbus Parkinson charakterisiert, durch Stimulierung der Dopaminrezeptoren im Striatum.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Resorption von Ropinirol nach oraler Gabe erfolgt rasch. Die Bioverfügbarkeit von Ropinirol beträgt etwa 50 % (36-57 %), die durchschnittlichen Plasma-Spitzenkonzentrationen des Präparates werden im Mittelwert 1,5 Stunden nach Verabreichung der Dosis erreicht. Es wurde eine große interindividuelle Variabilität der pharmakokinetischen Parameter beobachtet. Nach Einmalgabe ist über den gesamten therapeutischen Dosisbereich bei Steigerung der Dosis eine entsprechende Zunahme der systemischen Bioverfügbarkeit ($C_{\max}$ und AUC) zu beobachten. Wie auf Grund seiner hohen Lipophilie zu erwarten, zeigt Ropinirol ein großes Verteilungsvolumen (Mittelwert 6,7 l/kg, Spannweite 3,4-19,5 l/kg). Ropinirol wird aus dem systemischen Kreislauf mit einer durchschnittlichen Eliminationshalbwertszeit von etwa sechs Stunden (3,4-10,2 h) und, nach oraler Verabreichung, mit einer Clearance von 58,7 l/h (18,5-132 l/h) ausgeschieden. Die Plasma-proteinbindung des Präparates ist gering (10-40 %). Die oxidative Metabolisierung von Ropinirol erfolgt hauptsächlich durch das Cytochrom P450-Isoenzym CYP1A2. Die Ropinirol-Metabolite werden in erster Linie im Harn ausgeschieden. Tiermodelle zum Nachweis der dopaminergen Funktion haben ergeben, dass der Hauptmetabolit über höchstens ein Hundertstel der Wirksamkeit von Ropinirol verfügt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologie:

Das toxikologische Profil wird hauptsächlich durch die pharmakologische Wirkung des Präparates (Verhaltensänderungen, Hypoprolaktinämie, Senkung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz, Ptose und Salivation) bestimmt. Nur bei Albinoratten wurden in einer Langzeitstudie bei hoher Dosierung (50 mg/kg) retinale Degenerationen beobachtet, die vermutlich mit einer erhöhten Lichtexposition im Zusammenhang standen.

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.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

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

Die fünf Stärken der Ropiniroltablets unterscheiden sich durch ihre Farbe. Daher ist die Zusammensetzung des Beschichtungsfilms unterschiedlich. Alle Beschichtungen enthalten Methylhydroxypropylcellulose und Macrogol 400; die Unterschiede sind der nachstehenden Tabelle zu entnehmen.

Tablettenfarbe	Tablettenstärke				
	0,25	0,5	1,0	2,0	5,0
	weiß	gelb	grün	rosa	blau
Titandioxid E 171	•	•	•	•	•
Eisenoxidhydrat E 172		•	•	•	
Eisen(III)oxid E 172		•		•	
Indigocarmin					•
Aluminiumsalz E 132		•	•		•
Polysorbat 80	•				•

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Wie in den Bezugsländern angegeben.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25°C, trocken und lichtgeschützt lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Undurchsichtige PVC/PVDC- oder PVC/Aclar-Durchdrückpackung

Requip 0,25 mg:

Originalpackung mit 21 Filmtabletten

Originalpackung mit 84 Filmtabletten

Requip 0,5 mg:

Originalpackung mit 21 Filmtabletten

Originalpackung mit 84 Filmtabletten

Requip 1 mg:

Originalpackung mit 21 Filmtabletten

Originalpackung mit 84 Filmtabletten

Requip 2 mg:

Originalpackung mit 84 Filmtabletten

Requip 5 mg:

Originalpackung mit 84 Filmtabletten

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Eurim-Pharm Arzneimittel GmbH
Am Gänslehen 4 - 6
83451 Piding
Tel.: 08651/704-0
Fax: 08651/704-324

8. Zulassungsnummern

43241.00.00

43241.01.00

43241.02.00

43241.03.00

43241.04.00

9. Datum der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

20.04.2000

10. Stand der Information

Juli 2002

11. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig.