

1. A GYÓGYSZER NEVE

Requip 0,25 mg filmtabletta

Requip 0,5 mg filmtabletta

Requip 1 mg filmtabletta

Requip 2 mg filmtabletta

Requip 5 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Requip 0,25 mg filmtabletta:

0,25 mg ropinirol (ropinirol-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 45,3 mg laktóz.

Requip 0,5 mg filmtabletta:

0,5 mg ropinirol (ropinirol-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 45,0 mg laktóz.

Requip 1 mg filmtabletta:

1 mg ropinirol (ropinirol-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 44,9 mg laktóz.

Requip 2 mg filmtabletta:

2 mg ropinirol (ropinirol-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 44,6 mg laktóz.

Requip 5 mg filmtabletta:

5 mg ropinirol (ropinirol-hidroklorid formájában) filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 43,7 mg laktóz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Requip 0,25 mg filmtabletta:

Fehér, ötszög alakú, mindkét oldalán letompított csúcsú ötszögű kiemelkedéssel, egyik oldalán mélynyomású „SB”, másik oldalán „4890” jelzéssel ellátott filmbevonatú tablettá.

Requip 0,5 mg filmtabletta:

Halványsárga, ötszög alakú, mindkét oldalán letompított csúcsú ötszögű kiemelkedéssel, egyik oldalán mélynyomású „SB”, másik oldalán „4891” jelzéssel ellátott filmbevonatú tablettá.

Requip 1 mg filmtabletta:

Halvány sárgás-zöld vagy zöldes-szürke, ötszög alakú, mindkét oldalán letompított csúcsú ötszögű kiemelkedéssel, egyik oldalán mélynyomású „SB”, másik oldalán „4892” jelzéssel ellátott filmbevonatú tablettá.

Requip 2 mg filmtabletta:

Halvány sárgás-rózsaszín, ötszög alakú, mindkét oldalán letompított csúcsú ötszögű kiemelkedéssel, egyik oldalán mélynyomású „SB”, másik oldalán „4893” jelzéssel ellátott filmbevonatú tablettá.

OGYEI/39756/2018

OGYEI/39761/2018

OGYEI/39766/2018

OGYEI/39774/2018

OGYEI/39776/2018

Requip 5 mg filmtabletta:

Halvány vagy nagyon halványkék, ötszög alakú, mindkét oldalán letompított csúcsú ötszögű kiemelkedéssel, egyik oldalán mélynyomású „SB”, másik oldalán „4894” jelzéssel ellátott filmbevonatú tabletták.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Parkinson-kór kezelése az alábbiak szerint:

- Kezdeti kezelés monoterápiában, a levodopa terápia megkezdésének késleltetése érdekében.
- Levodopával kombinációban a betegség folyamán, amikor a levodopa hatása csökken vagy nem egyenletes, és a terápiás hatás ingadozása következik be („end-of-dose” vagy "on-off" fluktuációk).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Szájon át történő alkalmazásra.

Felnőttek

Egyénre szabott dózisbeállítás javasolt a hatás és a tolerálhatóság figyelembevételével.

A Requip-et naponta háromszor kell bevenni, lehetőleg étellel, a gastrointestinalis tolerálhatóság javítása érdekében.

Kezdő adagolás

A kezdő adag naponta 3-szor 0,25 mg egy hétig. Ezt követően a ropinirol dózisa naponta 3-szor 0,25 mg-mal emelhető, az alábbi rend szerint.

	1. hét	2. hét	3. hét	4. hét
Egyszeri ropinirol adag (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Teljes napi ropinirol adag (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

Kezelési rend

A kezdeti dózisbeállítás után az adag hetente emelhető, naponta 3-szor 0,5-1 mg-mal (1,5-3 mg/nap).

Terápiás hatás 3-9 mg/nap közötti adagok alkalmazása esetén várható. Amennyiben megfelelő tüneti kontroll a fentiekben leírt kezdeti dózisbeállítás után nem érhető el, ill. nem tartható fenn, a ropinirol dózisa legfeljebb 24 mg/nap adagig emelhető.

24 mg/nap fölötti dózissal nem végeztek vizsgálatokat.

Ha a kezelést egy vagy több napra megszakítják, mérlegelendő a kezelés dózistitrálással történő újraindítása (lásd fent).

Ha a Requip-et levodopa mellett adjuvánsként alkalmazzák, a levodopa adagja fokozatosan csökkenthető, a klinikai választól függően. A klinikai vizsgálatok során az egyidejűleg Requip-pel kezelt betegeknél a levodopa adagját fokozatosan kb. 20%-kal csökkentették. Azoknál az előrehaladott Parkinson-kóros betegeknél, akik levodopával kombinációban kapják, a ropinirol kezdeti dózisbeállítása alatt dyskinesia fordulhat elő. Klinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a levodopa adagjának csökkentése enyhítheti a dyskinesziát (lásd 4.8 pont).

Egyéb dopamin agonistáról ropinirolra történő átállítás esetén a ropinirol-terápia megkezdése előtt az előző gyógyszer szedésének leállítása során annak alkalmazási előírása szerint kell eljárni.

Hasonlóan egyéb dopamin agonistákhoz, a ropinirol-kezelést csak fokozatosan szabad abbahagyni, a napi adagok számának egy héten át történő csökkentésével (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

A Requip filmtabletta alkalmazása 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél nem javasolt, a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok hiánya miatt.

Időskor

65 éves, illetve ennél magasabb életkor felett a ropinirol clearance-e kb. 15%-kal csökken. Habár dózismódosításra nincs szükség, a dózist a tolerálhatóság alapos megfigyelése mellett egyénre szabottan kell beállítani, az optimális terápiás válasz eléréséig.

Vesekárosodás

Enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance: 30-50 ml/perc) szenvedő betegekben a ropinirol clearance-e nem változott, ezért ilyen esetben nincs szükség az adagolás módosítására.

Egy végstádiumú (hemodializált) vesebetegek körében végzett vizsgálat a ropinirol alkalmazásáról azt mutatta, hogy e betegeknek az alábbi dózismódosítás szükséges: a kezdő adag naponta háromszor 0,25 mg Requip. A további dózisznövelést a tolerálhatóság és a hatásosság alapján kell elvégezni. A Requip ajánlott legnagyobb napi adagja rendszeres hemodialízis-kezelésben részesülő betegeknek napi 18 mg. A hemodialízist követően nincs szükség kiegészítő adagra (lásd 5.2 pont).

A ropinirol alkalmazását nem tanulmányozták rendszeres hemodialízist nem igénylő súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegeknek.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Rendszeres hemodialízist nem igénylő súlyos vesekárosodás (kreatinin-clearance < 30 ml/perc).
- Májkárosodás.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A ropinirol-kezelés kapcsán, különösen Parkinson-kórban szenvedőknél, előfordult aluszékonyág és hirtelen elalvási epizódok. Nappali tevékenység közben nem gyakran előfordult hirtelen elalvás, mely némely esetben észrevétlenül és figyelmeztető jelek nélkül lépett fel. A betegeket tájékoztatni kell erről, és figyelmüket fel kell hívni arra, hogy a ropinirol-kezelés alatt fokozott óvatossággal vezessenek gépjárművet vagy működtessenek gépeket. Azok a betegek, akiknél már előfordult aluszékonyág és/vagy hirtelen elalvás, nem vezethetnek gépjárművet és nem működtethetnek gépeket. Mérlegelhető a dózis csökkentése vagy a kezelés leállítása.

Súlyos pszichiátriai vagy pszichotikus betegek, vagy akik kórelőzményében ilyen betegség előfordult, csak akkor kezelhetők dopamin agonistával, ha a kezelés várható előnyei ellensúlyozzák annak kockázatát.

Impulzuskontroll-zavarok

A betegeket rendszeresen monitorozni kell az impulzuskontroll-zavarok kialakulása szempontjából. A betegeket és a gondozóikat tájékoztatni kell arról, hogy a dopamin-agonistákkal, köztük a Requip filmtablettával kezelt betegeknek az impulzuskontroll-zavarokra jellemző viselkedésbeli tünetek alakulhatnak ki, beleértve a kóros játékszenvedélyt, fokozott libidót, hiperszexualitást, kényszeres költekezést vagy vásárlást, falási rohamokat és a kényszeres evést. Amennyiben ezen tünetek valamelyike kialakul, meg kell fontolni az adag csökkentését vagy a kezelés fokozatos abbahagyását.

Neuroleptikus malignus szindróma

Neuroleptikus malignus szindrómára utaló tüneteket jelentettek a dopaminerg-terápia hirtelen abbahagyása esetén. Ezért ajánlott a kezelés fokozatos leállítása (lásd 4.2 pont).

A hypotonia veszélye miatt a súlyos cardiovascularis betegségben (különösen coronaria elégtelenségben) szenvedő betegeknél ajánlatos a vérnyomás rendszeres ellenőrzése, különösen a kezelés kezdetén.

Dopamin-agonista megvonási szindróma

Parkinson-kórban szenvedő betegeknél a terápia abbahagyása esetén a ropinirol dózisát fokozatosan kell csökkenteni (lásd 4.2 pont). Nem-motorikus mellékhatások jelentkezhetnek dopamin-agonisták fokozatos megvonása vagy abbahagyása esetén, beleértve a ropinirolt is. A tünetek közé tartozik az apátia, szorongás, depresszió, fáradtságérzés, izzadás és fájdalom, amely súlyos is lehet. A betegeket erről tájékoztatni kell a dopamin-agonista megvonása előtt, és rendszeresen monitorozni kell utána is. Perzisztáló tünetek esetén esetleg szükség lehet a ropinirol dózisának átmeneti növelésére (lásd 4.8 pont).

Hallucinációk

A hallucinációk a dopamin-agonista és levodopa kezelések ismert mellékhatása. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy hallucinációk jelentkezhetnek.

Ez a gyógyszer laktóz-monohidrátot is tartalmaz.

Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, laktóz-intoleranciában vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A ropinirol és a levodopa vagy a domperidon között nincs olyan farmakokinetikai interakció, amely miatt ezeknél a gyógyszereknél dózismódosításra lenne szükség.

Neuroleptikumok és egyéb központi idegrendszerre ható dopamin antagonisták, mint pl. a szulpirid vagy a metoklopramid, csökkenthetik a ropinirol hatékonyságát, ezért ropinirollal való egyidejű alkalmazásuk kerülendő.

A ropinirol plazmakoncentrációjának növekedését észlelték nagy dózisu ösztrogénekkal kezelt betegeknél. Hormonpótló terápiaiban (HRT: hormone replacement therapy) már részesülő betegek ropinirol-kezelését a szokásos módon lehet megkezdeni. Ha azonban a ropinirol terápia alatt kezdik meg vagy függesztik fel a hormonpótló kezelést, a ropinirol dózisának módosítása válhat szükségessé, a klinikai válasznak megfelelően.

A ropinirol elsősorban a citokróm P450 CYP1A2 izoenzimen metabolizálódik. Egy farmakokinetikai vizsgálatban (ropinirolt alkalmazva napi 3-szor 2 mg adagban Parkinson-kóros betegeknél) a ciprofloxacinnal a ropinirol C_{max} és AUC értékét 60%-kal, ill. 84%-kal emelte meg, ami a mellékhatások potenciális kockázatával jár. Ezért a ropinirollal már kezelt betegeknél a ropinirol dózisát újra be kell állítani, ha ismert CYP1A2 gátló gyógyszerek (pl. ciprofloxacinnal, enoxacinnal, vagy fluvoxaminnal) egyidejű adását kezdeményezik vagy leállítják.

Parkinson-kóros betegeknél végeztek a ropinirol (napi 3-szor 2 mg adagban) és a teofillin (a CYP1A2 ismert szubsztrátja) között egy farmakokinetikai interakciós vizsgálatot, és nem találtak változást sem a ropinirol, sem a teofillin farmakokinetikájában.

A dohányzás ismert CYP1A2 metabolizmust, ezért ha a beteg a ropinirol-terápia alatt hagyja abba vagy kezdi el a dohányzást, szükség lehet a dózis módosítására.

Az egyidejűleg K-vitamin antagonistákat és ropinirolt kapó betegeknél ingadozó INR értékeket jelentettek. Fokozott klinikai és biológiai megfigyelés (INR) szükséges.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincs elegendő adat a ropinirol terhes nőknél történő alkalmazásáról. A ropinirol-koncentrációi fokozatosan növekedhetnek a terhesség időtartama alatt (lásd 5.2 pont).

Az állatokon végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont). Mivel emberben a potenciális veszély nem ismert, a ropinirolt a terhesség ideje alatt nem szabad alkalmazni, kivéve, ha az anya számára várható előny meghaladja a magzatnak okozott esetleges károsodás kockázatát.

Szoptatás

Kimutatták, hogy ropinirolból származó anyagok kerültek át szoptató patkányok tejébe. Nem ismert, hogy a ropinirol és metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Nem zárható ki a szoptatott gyermekekre vonatkozó kockázat. A ropinirol gátolhatja a tejelválasztást, ezért szoptatás alatt nem alkalmazható.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a ropinirol humán termékenységre gyakorolt hatásáról. A nőstény patkányokon végzett termékenységi vizsgálatok során a beágyazódásra gyakorolt hatást figyeltek meg, ugyanakkor nem észleltek a hímek termékenységére gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Azokat a betegeket, akik ropinirolt szednek és hallucinációkat, aluszékonyságot és/vagy hirtelen elalvási epizódokat észlelnek, figyelmeztetni kell, hogy mindaddig tartózkodjanak a gépjárművezetéstől vagy egyéb olyan tevékenységtől (pl. gépek kezelésétől), ahol a figyelem csökkenése önmaguk vagy mások sérüléséhez vagy halálos balesetéhez vezethet, amíg ezek a visszatérő epizódok és az aluszékonyság el nem múlnak (lásd 4.4 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A mellékhatások az alábbiakban szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak csoportosítva. Jelezve van, ha a mellékhatásokat klinikai vizsgálatokban monoterápia vagy levodopa melletti adjuváns terápia során jelentették.

A gyakoriság osztályozása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatok alapján nem becsülhető meg).

A mellékhatások minden gyakorisági csoportban csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem ismert: túlérzékenységi reakciók (köztük urticaria, angio-oedema, bőrkiütés, pruritus).

Pszichiátriai kórképek

Gyakori: hallucinációk.

Nem gyakori: pszichotikus reakciók (hallucinációkon túl), köztük delirium, téveszmék és paranoia.

Nem ismert: agresszió*, dopamin-diszreguláció szindróma.

* az agresszió pszichotikus reakciókkal és kényszeres tünetekkel is társult.

Impulzus-kontroll zavarok (gyakorisága nem ismert)

A dopamin-agonistákkal, köztük a Requip filmtablettával kezelt betegeknél kóros játékszenvedély, fokozott libidó, hiperszexualitás, kényszeres költekezés vagy vásárlás, falási rohamok és kényszeres evés alakulhat ki (lásd 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések).

Adjuváns terápiás vizsgálatokban alkalmazva

Gyakori: zavartság.

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: aluszékonyság.

Gyakori: szédülés (beleértve a vertigót is).

Nem gyakori: hirtelen elalvás, napközben jelentkező nagyfokú aluszékonyság.
A ropinirollal kapcsolatban előfordul aluszékonyság, és nem gyakran napközben nagyfokú aluszékonyság, valamint hirtelen elalvási epizódok.

Monoterápiás vizsgálatokban alkalmazva

Nagyon gyakori: ájulás.

Adjuváns terápiás vizsgálatokban alkalmazva

Nagyon gyakori: dyskinesia. Előrehaladott Parkinson-kóros betegeknél a ropinirol kezdeti dózisbeállítását alatt dyskinesia fordulhat elő. Klinikai vizsgálatokban azt tapasztalták, hogy a levodopa adagjának a csökkentése enyhítheti a dyskinesiat (lásd 4.2 pont).

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: posturalis hypotonia, hypotonia.
A posturalis hypotonia vagy hypotonia ritkán súlyos.

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: hányinger.

Gyakori: gyomorégés.

Monoterápiás vizsgálatokban alkalmazva:

Gyakori: hányás, hasi fájdalom.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nem ismert: májreakciók, főként megemelkedett májenzim-értékek.

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók*Monoterápiás vizsgálatokban alkalmazva*

Gyakori: perifériás oedema (beleértve a láb oedemát).

Nem ismert: dopamin-agonista megvonási szindróma, beleértve az apátiát, szorongást, depressziót, fáradtságérzést, izzadást és fájdalmakat.

Dopamin-agonista megvonási szindróma

Nem-motorikus mellékhatások jelentkezhetnek dopamin-agonisták fokozatos megvonása vagy abbahagyása esetén, beleértve a ropinirolt is (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére a következő elérhetőségeken keresztül:

Magyarország

Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Postafiók 450

H-1372 Budapest

Honlap: www.ogyei.gov.hu

4.9 Túladagolás

A ropinirol túladagolás tünetei általában dopaminerg aktivitásával függnek össze. A tünetek dopaminerg antagonistákkal, pl. neuroleptikumokkal vagy metoklopramiddal végzett megfelelő kezeléssel enyhíthetők.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Dopaminerg szerek, dopamin agonisták
ATC kód: N04BC04

A ropinirol egy nem ergolin-vázus D2/D3 dopamin agonista, amely stimulálja a striatalis dopamin receptorokat.

A ropinirol a striatalis dopamin receptorok stimulálása révén csökkenti a Parkinson-kórra jellemző dopaminhiányt.

A ropinirol a hypothalamusra és a hypophysisre hatva gátolja a prolaktin-elválasztást.

A ropinirol hatásának vizsgálata a szív repolarizációjára

Egy részletes QT vizsgálatban, melyet egészséges önkéntes férfiakon és nőkön végeztek, akik a (gyors hatóanyagleadású) ropinirol filmtablettát 0,5; 1; 2 és 4 mg adagban kapták naponta egyszer, azt tapasztalták, hogy a QT szakasz maximális megnyúlása 3,46 milliszekundum volt 1 mg dózisonál (pontbecslés), placebóval összehasonlítva. Az egy oldalú 95%-os konfidencia intervallum felső határa a legnagyobb átlagos hatás esetén kevesebb, mint 7,5 milliszekundum volt. A ropinirol hatását magasabb dózisoknál szisztematikusan nem értékelték.

Egy részletes QT vizsgálatból származó adatok nem utalnak a QT-szakasz megnyúlásának kockázatára napi legfeljebb 4 mg ropinirol adása mellett. A QT-szakasz megnyúlásának kockázata nem zárható ki, mivel nem végeztek olyan részletes QT vizsgálatot, amelyben a 24 mg/die adagot is elérték volna.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A ropinirol biohasznosulása kb. 50% (36-57%). A ropinirol felszívódása a (gyors hatóanyagleadású) filmtablettából gyors, a ropinirol plazmacsúcskoncentráció kialakulásának medián ideje a bevétel után kb. 1,5 óra. Nagy zsírtartalmú ételek csökkentik a ropinirol felszívódásának sebességét, amit a medián T_{max} 2,6 órás megnyúlása, valamint a C_{max} 25%-os csökkenése mutat.

Eloszlás

A ropinirol kötődése a plazmafehérjékhez alacsony (10-40%).
Nagy lipofilitásának megfelelően, a ropinirol megoszlási térfogata nagy (kb. 7 l/ttkg).

Biotranszformáció

A ropinirol főként a CYP1A2 citokróm P450 enzim közvetítésével ürül, és metabolitjai főleg a vizelettel választódnak ki. A dopaminerg rendszerrel kapcsolatos állatmodellekben a fő metabolitnak legalább 100-szor kisebb a hatása, mint a ropinirolé.

Elimináció

A ropinirol a szisztémás keringésből átlagosan kb. 6 órás eliminációs felezési idővel távozik. A szisztémás ropinirol expozíció (C_{max} and AUC) növekedése megközelítően arányos a terápiás

dózistartományban. Nem észleltek változást a ropinirol orális clearance-ében egyszeri és ismételt per os adást követően. A farmakokinetikai paraméterek nagy egyénekenkénti változékonyságát figyelték meg.

Vesekárosodás

Enyhe, illetve közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő Parkinson-kóros betegeknek nem figyelték meg változásokat a ropinirol farmakokinetikájában.

Rendszeres hemodialízis kezelésben részesülő végstádiumú vesebetegeknek a ropinirol per os clearance értéke kb. 30%-kal csökken. Az SKF-104557 és az SKF-89124 metabolit per os clearance értéke a megadott sorrendben kb. 80%-kal, illetve 60%-kal csökken. Ezért az ajánlott legnagyobb adag ezen Parkinson-kóros betegeknek napi 18 mg-ra korlátozódik (lásd 4.2 pont).

Terhesség

A terhesség alatt bekövetkező fiziológiai változások (beleértve a csökkent CYP1A2 aktivitást) előreláthatólag fokozatosan a ropinirol anyai szisztémás expozíciójának a növekedéséhez vezetnek (lásd a 4.6 pontot is).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Reprodukciós toxicitás

Nőstény patkányokon végzett termékenységi vizsgálatokban megfigyeltek a beágyazódásra gyakorolt hatást, a ropinirol prolaktin-csökkentő hatása miatt. Megjegyzendő, hogy embereknél a prolaktin nem nélkülözhetetlen a beágyazódáshoz.

Vemhes patkányoknak toxikus dózisokban adva a ropinirolt, a foetus testtömege csökkent 60 mg/ttkg/nap dózisonál (a patkányoknál mért átlagos AUC a javasolt maximális humán adag (MRHD – Maximum Recommended Human Dose) után mért legmagasabb AUC-érték kb. kétszerese), a halvaszületések száma emelkedett 90 mg/ttkg/nap dózisonál (az MRHD után mért legmagasabb AUC kb. 3-szorosa), és malformatiók mutatkoztak az ujjakon 150 mg/ttkg/nap adagnál (az MRHD után mért legmagasabb AUC kb. 5-szöröse). Patkányokon teratogén hatás nem volt kimutatható 120 mg/ttkg/nap dózisonál (az MRHD után mért legmagasabb AUC kb. 4-szerese), továbbá nem mutattak ki a szervfejlődésre gyakorolt hatást a nyulakban önmagában adott 20 mg/ttkg-nál (az MRHD után mért átlagos humán C_{max} 9,5-szerese). Ugyanakkor, nyulaknak per os L-dopával kombinációban adott 10 mg/ttkg ropinirol (az MRHD után mért átlagos humán C_{max} 4,8-szerese) gyakoribb és súlyosabb, az ujjakon jelentkező malformatiókhoz vezetett, mint az önmagában adott L-dopa.

Toxicológia

A toxicológiai profilt lényegében a ropinirol farmakológiai hatásai határozzák meg: viselkedési változások, hypoprolactinaemia, vérnyomáscsökkenés, a szívritmus lassulása, ptosis és salivatio. Kizárólag albinó patkányokon, egy hosszú távú vizsgálatban, magas adagok (50 mg/ttkg) mellett észleltek retina degenerációt, amely valószínűleg a fokozott fény expozícióval függött össze.

Genotoxicitás

Az *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok szokásos sorozatában genotoxicitás nem volt megfigyelhető.

Karcinogenitás

Egereken és patkányokon 50 mg/ttkg-ig terjedő adagokkal végzett 2 éves klinikai vizsgálatokban egereken nem mutatkozott karcinogén hatás. A patkányokon a ropinirollal kapcsolatba hozható károsodásként egyedül Leydig sejt hyperplasia és testicularis adenoma fordult elő, amely a ropinirol hypoprolactinaemiás hatásának a következménye. Ezek a laesiók fajspecifikusnak tekinthetők, és nem jelentenek veszélyt a ropinirol klinikai alkalmazása szempontjából.

Biztonságossági farmakológia

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a ropinirol gátolja a hERG-mediált ionáramokat. Az IC_{50} legalább 5-szörösen meghaladja a legnagyobb ajánlott dózissal (24 mg/nap) kezelt betegeknek várt maximális plazma-koncentrációt (lásd 5.1 pont).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag:

Magnézium-sztearát, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz.

Filmbevonat:

Requip 0,25 mg filmtabletta: „Opadry OY-S-9603 white”: poliszorbát 80 (E433), makrogol 400, hipromellóz, titán-dioxid (E171).

Requip 0,5 mg filmtabletta: „Opadry OY-S-22907 yellow”: vörös vas-oxid (E172), indigókármin alumínium lakk (E132), makrogol 400, hipromellóz, titán-dioxid (E171).

Requip 1 mg filmtabletta: „Opadry 03B21094 green”: indigókármin alumínium lakk (E132) sárga vas-oxid (E172), makrogol 400, hipromellóz, titán-dioxid (E171).

Requip 2 mg filmtabletta: „Opadry OY-S-24900 pink”: sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172), makrogol 400, hipromellóz, titán-dioxid (E171).

Requip 5 mg filmtabletta: „Opadry YS-1-4256 blue”: poliszorbát 80 (E433), indigókármin alumínium lakk (E132), makrogol 400, hipromellóz, titán-dioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on, a fénytől és nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Filmtabletták gyermekbiztos PVC/PE/PVdC/Alumínium/papír buborékcsomagolásban és dobozban.

Requip 0,25 mg filmtabletta: 210 tablettás kiszerelés.

Requip 0,5 mg filmtabletta: 21 és 84 tablettás kiszerelések.

Requip 1 mg/ 2 mg/ 5 mg filmtabletta: 21 tablettás kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

Megjegyzés: ✖ (egy kereszt)

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GlaxoSmithKline Kft.
1124 Budapest
Csörsz u. 43.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

Requip 0,25 mg filmtabletta:
OGYI-T-6200/08 (210×)

Requip 0,5 mg filmtabletta:
OGYI-T-6200/10 (21×)
OGYI-T-6200/12 (84×)

Requip 1 mg filmtabletta:
OGYI-T-6200/15 (21×)

Requip 2 mg filmtabletta:
OGYI-T-6200/17 (21×)

Requip 5 mg filmtabletta:
OGYI-T-6200/19 (21×)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. március 24. (*Requip 0,5 mg*: 1999. július 28.)

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2009. szeptember 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2019.08.30.