

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rolpryna EP 2 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Rolpryna EP 4 mg comprimate cu eliberare prelungită  
Rolpryna EP 8 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Rolpryna EP 2 mg comprimate cu eliberare prelungită:  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține ropinirol 2 mg (sub formă de clorhidrat).

*Rolpryna EP 4 mg comprimate cu eliberare prelungită:*  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține ropinirol 4 mg (sub formă de clorhidrat).

*Rolpryna EP 8 mg comprimate cu eliberare prelungită:*  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține ropinirol 8 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipient cu efect cunoscut:

*Rolpryna EP 2 mg comprimate cu eliberare prelungită:*  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 156,48 mg.

*Rolpryna EP 4 mg comprimate cu eliberare prelungită:*  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 154,32 mg.

*Rolpryna EP 8 mg comprimate cu eliberare prelungită:*  
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține lactoză 149,99 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

*Rolpryna EP 2 mg comprimate cu eliberare prelungită:* comprimate cu eliberare prelungită, biconvexe, ovale, de culoare roz (lungime aproximativ 15,1 mm, lățime aproximativ 8,1 mm, grosime aproximativ 6,0 mm).

*Rolpryna EP 4 mg comprimate cu eliberare prelungită:* comprimate cu eliberare prelungită, biconvexe, ovale, de culoare brun deschis (lungime aproximativ 15,1 mm, lățime aproximativ 8,1 mm, grosime aproximativ 6,0 mm).

*Rolpryna EP 8 mg comprimate cu eliberare prelungită*: comprimate cu eliberare prelungită biconvexe, ovale, de culoare roșu-brun (lungime aproximativ 15,1 mm, lățime aproximativ 8,1 mm, grosime aproximativ 6,0 mm).

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul bolii Parkinson în următoarele condiții:

- tratament inițial ca monoterapie pentru întârzierea necesității inițierii terapiei cu levodopa
- în asociere cu levodopa, pe parcursul bolii, atunci când efectul levodopa dispare sau devine inconstant și atunci când apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații de tip "sfârșit de doză" sau efecte de tip "on-off").

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

##### Adulți

Este recomandată ajustarea individuală a dozei, în funcție de eficacitate și tolerabilitate.

##### *Creșterea treptată a dozei*

Doza inițială este de 2 mg ropinirol, sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, o dată pe zi, în prima săptămână de tratament; doza trebuie crescută la 4 mg, o dată pe zi, în a doua săptămână de tratament. Răspunsul terapeutic poate fi observat în cazul administrării unei doze zilnice de 4 mg ropinirol, comprimate cu eliberare prelungită.

Pacienții care încep tratamentul cu o doză de 2 mg ropinirol pe zi, sub formă de comprimate cu eliberare prelungită și care prezintă reacții adverse, pe care nu le pot suporta, pot beneficia de trecerea la tratamentul cu ropinirol comprimate cu eliberare imediată, administrat într-o doză zilnică mai mică, divizată în trei prize egale.

##### *Schema terapeutică*

Pacienții trebuie menținuți la cea mai mică doză de ropinirol, sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, la care se obține controlul simptomelor.

Dacă nu se poate obține sau menține controlul simptomelor la administrarea unei doze zilnice de 4 mg ropinirol, sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, doza zilnică poate fi crescută cu câte 2 mg o dată, la interval de o săptămână sau la intervale mai lungi, până la o doză zilnică de maxim 8 mg ropinirol, sub formă de comprimate cu eliberare prelungită.

Dacă tot nu se obține sau menține controlul simptomelor la doza zilnică de 8 mg ropinirol, sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, doza zilnică poate fi crescută cu 2 mg până la 4 mg, la interval de două săptămâni sau la intervale mai lungi. Doza maximă zilnică de ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită este de 24 mg.

Se recomandă ca pacienților să li se prescrie numărul minim de comprimate cu eliberare prelungită, care asigură doza necesară recomandată, folosind comprimatele cu eliberare prelungită cu cea mai mare concentrație de ropinirol disponibile.

Dacă tratamentul este întrerupt pentru o zi sau mai multe, trebuie luată în considerare reinițializarea tratamentului, prin creșterea treptată a dozei (vezi mai sus).

Când Rolpryna EP comprimate cu eliberare prelungită este administrat ca terapie adăugată la tratamentul cu levodopa, este posibil ca doza de levodopa să poată fi scăzută treptat, în funcție de răspunsul clinic. În studiile clinice, la pacienții la care s-a administrat concomitent Rolpryna EP comprimate cu eliberare prelungită, doza de levodopa a fost scăzută gradat, cu aproximativ 30%. La pacienții cu boală Parkinson avansată, care urmează tratament asociat cu ropinirol comprimate cu eliberare prelungită și levodopa, în timpul creșterii treptate a dozei de ropinirol comprimate cu eliberare prelungită pot să apară dischinezii. În studiile clinice s-a observat că reducerea dozei de levodopa poate ameliora dischinezia (vezi pct. 4.8).

Când se schimbă tratamentul de la un alt agonist dopaminergic la ropinirol trebuie urmate recomandările deținătorului autorizației de punere pe piață, cu privire la întreruperea terapiei, înainte de inițierea tratamentului cu ropinirol.

Similar altor agoniști dopaminergici, este necesară întreruperea gradată a tratamentului cu ropinirol, prin scăderea dozei zilnice, pe o perioadă de o săptămână (vezi pct. 4.4).

*Trecerea de la tratamentul cu ropinirol comprimate cu eliberare imediată, la Rolpryna EP comprimate cu eliberare prelungită*

Pacienții pot fi trecuți pe parcursul nopții de la tratamentul cu ropinirol comprimate cu eliberare imediată la Rolpryna EP comprimate cu eliberare prelungită. Doza de Rolpryna EP comprimate cu eliberare prelungită trebuie stabilită pe baza dozei zilnice totale de ropinirol administrate pacientului sub formă de comprimate cu eliberare imediată. În tabelul de mai jos sunt prezentate dozele de Rolpryna EP comprimate cu eliberare prelungită recomandate pacienților la care s-a înlocuit tratamentul anterior cu ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare imediată:

*Trecerea de la tratamentul cu ropinirol, comprimate cu eliberare imediată, la Rolpryna EP comprimate cu eliberare prelungită*

Ropinirol comprimate cu eliberare imediată Doza zilnică totală (mg)	Rolpryna EP comprimate cu eliberare prelungită Doza zilnică totală (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

După trecerea la Rolpryna EP comprimate cu eliberare prelungită, doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic (vezi *Creșterea treptată a dozei și Schema terapeutică*).

Vârșnici

Clearance-ul ropinirolului este scăzut cu aproximativ 15% la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste. Creșterea dozei trebuie să fie graduală iar dozele se stabilesc treptat, în funcție de răspunsul simptomatic. Cu toate că nu este necesară ajustarea dozei de ropinirol, aceasta trebuie crescută în funcție de necesitățile fiecărui pacient, cu monitorizarea atentă a tolerabilității, până la un răspuns clinic optim. La pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste, poate fi luată în considerare creșterea mai lentă a dozei în timpul inițierii tratamentului.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei între 30 și 50 ml/min) nu s-a observat nicio modificare a clearance-ului ropinirolului, aceasta indicând faptul că, la aceste persoane, nu este necesară ajustarea dozelor.

Rezultatele unui studiu clinic de utilizare a ropinirolului la pacienții cu boală renală în stadiul terminal (pacienți la care se efectuează hemodializă) au arătat că este necesară ajustarea dozei, după cum urmează: doza inițială recomandată de ropinirol comprimate cu eliberare prelungită este de 2 mg, o dată pe zi. Creșterea dozei trebuie efectuată în funcție de tolerabilitate și eficacitate. La pacienții care efectuează regulat hemodializă, doza maximă recomandată este de 18 mg pe zi. Nu este necesară suplimentarea dozei după hemodializă (vezi pct. 5.2).

Nu a fost investigată utilizarea ropinirolului la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei sub 30 ml/min), care nu efectuează hemodializă.

### Copii și adolescenți

Rolpryna EP comprimate cu eliberare prelungită nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există date cu privire la siguranță și eficacitate.

### Mod de administrare

Administrare orală.

Rolpryna EP comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrat o dată pe zi, în aceeași perioadă a zilei. Comprimatele cu eliberare prelungită se pot administra cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Comprimatele cu eliberare prelungită Rolpryna EP trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate deoarece filmul exterior este menit să asigure eliberarea prelungită.

## **4.3 Contraindicații**

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min), fără efectuare regulată a hemodializei.
- Insuficiență hepatică.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### *Somnolență și episoade de somn cu instalare bruscă*

Administrarea ropinirolului a fost asociată cu somnolență și episoade de somn cu instalare bruscă, în special la pacienții cu boală Parkinson. Au fost raportate cazuri de episoade de somn cu instalare bruscă, în timpul activităților zilnice, în unele cazuri neașteptat, fără semne de avertizare (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați despre această posibilitate și sfătuiți să manifeste prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, pe durata tratamentului cu ropinirol. Pacienții care au prezentat somnolență și/sau un episod de somn cu instalare bruscă, trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. Poate fi luată în considerare o reducere a dozei sau întreruperea tratamentului.

### *Tulburări psihice sau psihotice*

Pacienții care prezintă tulburări psihice sau psihotice majore, sau au antecedente de asemenea tulburări, trebuie tratați cu agonști dopaminergici doar dacă beneficiul terapeutic depășește riscurile.

### *Tulburări compulsive*

Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru apariția tulburărilor legate de controlul impulsurilor. Pacienții și persoanele care au grijă de pacienți trebuie să fie conștienți de faptul că simptomele comportamentale ale tulburărilor legate de controlul impulsurilor, incluzând dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, cheltuielile sau cumpărăturile compulsive, apetitul alimentar excesiv și mâncatul compulsiv pot apărea la pacienții tratați cu agonști ai dopaminei, inclusiv

Rolpryna EP. În cazul apariției unor astfel de simptome, trebuie luată în considerare reducerea dozei/întreruperea progresivă a tratamentului.

#### *Manie*

Pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru dezvoltarea maniei. Pacienții și îngrijitorii trebuie să fie conștienți de faptul că simptomele de manie pot apărea cu sau fără simptomele tulburărilor de control al impulsurilor la pacienții tratați cu comprimate de ropinirol. Dacă apar astfel de simptome trebuie luată în considerare reducerea dozei/întreruperea treptată a tratamentului.

#### *Sindromul neuroleptic malign*

La întreruperea bruscă a tratamentului dopaminergic au fost raportate simptome sugestive pentru un sindrom neuroleptic malign. De aceea, se recomandă întreruperea treptată a tratamentului (vezi pct. 4.2).

#### *Sindromul de întrerupere care apare la oprirea administrării agonistului dopaminei (DAWS - dopamine agonist withdrawal syndrome)*

La administrarea agonștilor dopaminergici, printre care și ropinirol, au fost raportate cazuri de DAWS (vezi punctul 4.8). Dacă se intenționează întreruperea tratamentului la pacienți cu boala Parkinson, dozele de ropinirol trebuie reduse treptat (vezi punctul 4.2). Date limitate sugerează că pacienții care prezintă tulburări de control al impulsurilor și sunt tratați cu doze zilnice și/sau cumulate mari de agonști dopaminergici pot fi expuși unui risc crescut de apariție a DAWS. Simptomele de sevraj pot include apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere și nu răspund la tratamentul cu levodopa. Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele de sevraj potențiale înainte de reducerea dozelor și întreruperea administrării ropinirolului. Pe parcursul întreruperii treptate a tratamentului prin reducerea dozelor, pacienții trebuie atent monitorizați. În cazul simptomelor de sevraj severe și/sau persistente, se poate lua în considerare reluarea administrării de ropinirol în cea mai mică doză eficientă.

#### *Halucinații*

Halucinațiile reprezintă o reacție adversă cunoscută secundară tratamentului cu agonști ai dopaminei și levodopa. Pacienții trebuie informați că pot apărea halucinații.

#### *Tranzit gastrointestinal rapid*

Ropinirol comprimate cu eliberare prelungită sunt concepute pentru a elibera medicamentul pe o perioadă de 24 de ore. Dacă apare un tranzit gastrointestinal rapid, poate exista riscul eliberării incomplete a medicamentului, iar reziduurile comprimatelor se elimină în fecale.

#### *Hipotensiune*

Din cauza riscului de apariție a hipotensiunii arteriale, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, în special la inițierea tratamentului, la pacienții cu boală cardiovasculară severă (în particular, insuficiență coronariană).

Rolpryna EP comprimate cu eliberare prelungită conține lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu există interacțiuni farmacocinetice între ropinirol și levodopa sau domperidonă, care să necesite ajustarea dozelor acestor medicamente.

Neurolepticele și alți antagoniști dopaminergici cu acțiune centrală, cum sunt sulpirida sau metoclopramida, pot diminua eficacitatea ropinirolului și, prin urmare trebuie evitată utilizarea concomitentă a acestor medicamente cu ropinirol.

Ropinirolul este metabolizat, în principal, prin intermediul izoenzimei CYP1A2 a citocromului P450. Un studiu farmacocinetic (în cadrul căruia s-au administrat doze de 2 mg ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare imediată, de trei ori pe zi), la pacienți cu boală Parkinson, a arătat că ciprofloxacina crește  $C_{max}$  și ASC ale ropinirolului cu aproximativ 60%, respectiv 84%. Prin urmare, la pacienții care sunt deja tratați cu ropinirol poate fi necesară ajustarea dozei de ropinirol, atunci când medicamentele cunoscute că au efect inhibitor asupra izoenzimei CYP1A2, de exemplu ciprofloxacina, enoxacina sau fluvoxamina, sunt introduse în schema terapeutică sau tratamentul cu acestea este întrerupt.

La pacienții cu boală Parkinson, un studiu asupra interacțiunii farmacocinetice între ropinirol (în cadrul căruia s-au administrat doze de 2 mg, sub formă de comprimate cu eliberare imediată, de trei ori pe zi) și teofilină, un substrat CYP1A2, nu a demonstrat nicio modificare în farmacocinetica ropinirolului sau a teofilinei.

La pacienții tratați cu doze mari de estrogeni s-au observat concentrații plasmatice crescute de ropinirol. La pacienții care urmează deja terapie de substituție hormonală (TSH), tratamentul cu ropinirol poate fi inițiat conform schemei terapeutice standard. Totuși, dacă se întrerupe sau se începe TSH în decursul tratamentului cu ropinirol, poate fi necesară ajustarea dozei de ropinirol.

Este cunoscut faptul că fumatul induce metabolizarea prin intermediul CYP1A2 și, de aceea, poate fi necesară o ajustare a dozei de ropinirol, dacă pacienții încep sau renunță la fumat în timpul tratamentului cu ropinirol.

La pacienții tratați concomitent cu antagoniști ai vitaminei K și ropinirol a fost raportată modificarea valorii INR. Se recomandă monitorizarea clinică și biologică (INR).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea ropinirolului la gravide. Concentrația de ropinirol poate să crească treptat pe parcursul sarcinii (vezi pct. 5.2).

Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Deoarece nu se cunoaște riscul potențial la om, nu se recomandă utilizarea ropinirolului în timpul sarcinii, decât dacă beneficiul matern potențial depășește riscul potențial la făt.

##### Alăptarea

Substanțe similare ropinirolului au fost găsite în laptele matern la șobolani. Nu se cunoaște însă dacă ropinirolul sau metaboliții săi sunt excretați în laptele matern la om. Acest potențial risc asupra sugarului nu poate fi exclus. Ropinirol nu trebuie administrat la femeile care alăptează, deoarece poate inhiba lactația.

##### Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectul ropinirolului asupra fertilității la om. În studiile efectuate asupra fertilității la șobolani, au fost observate efecte asupra implantării, dar nu a fost observat nici un efect asupra fertilității masculilor (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Rolpryna EP are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții tratați cu ropinirol care prezintă halucinații, somnolență și/sau episoade de somn cu instalare bruscă, trebuie informați să evite conducerea vehiculelor sau activitățile în care afectarea vigilenței îi poate pune pe ei sau pe alții în pericol de rănire gravă sau deces (de exemplu folosirea utilajelor), până când dispar episoadele recurente și somnolența (vezi pct. 4.4).

## 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate mai jos, în funcție de frecvență și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Aceste reacții adverse au fost raportate în cadrul studiilor clinice cu ropinirol administrat în monoterapie sau ca tratament adăugat la terapia cu levodopa.

Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice efectuate în indicația de boală Parkinson cu ropinirol comprimate cu eliberare prelungită sau comprimate cu eliberare imediată, în doze de până la 24 mg pe zi, sau din rapoartele primite după punerea pe piață a medicamentului.

	Monoterapie	Tratament adăugat
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		
Cu frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate (inclusiv urticarie, angioedem, erupție cutanată tranzitorie, prurit).	
<i>Tulburări psihice</i>		
Frecvente	Halucinații	Halucinații Confuzie
Mai puțin frecvente	Reacții psihotice (altele decât halucinații) inclusiv delir, tulburări iluzionale, paranoia.	
Cu frecvență necunoscută	La pacienții tratați cu agonisți ai dopaminei, inclusiv ropinirol, pot apărea: dependența patologică de jocuri de noroc, creșterea libidoului și hipersexualitatea, cumpărături sau cheltuieli compulsive, apetit alimentar excesiv și mâncat compulsiv (vezi pct. 4.4 “Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”)	
Cu frecvență necunoscută	Manie (vezi pct. 4.4), agresivitate*, sindrom al dereglării dopaminei	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		
Foarte frecvente	Somnolență	Somnolență**
	Sincopă	Dischinezie***
Frecvente	Amețeli (inclusiv vertij), adormire bruscă	
Mai puțin frecvente	Somnolență diurnă excesivă	
<i>Tulburări vasculare</i>		
Frecvente		Hipotensiune arterială posturală, hipotensiune arterială
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială posturală, hipotensiune arterială	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		
Foarte frecvente	Greață	Greață****
Frecvente	Constipație, pirozis	
	Vărsături, dureri abdominale	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		
Cu frecvență necunoscută	Reacții hepatice, mai ales creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice	

<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente	Edeme periferice
	Edem al membrelor inferioare
Cu frecvență necunoscută	Sindrom de întrerupere la dopamină (inclusiv apatie, anxietate, depresie, fatigabilitate, transpirații și durere)*****.

\* Agresivitatea a fost asociată cu reacții psihotice și cu simptome compulsive

\*\* Somnolența a fost raportată foarte frecvent în cadrul tratamentului adăugat, în cadrul studiilor clinice cu comprimate cu eliberare imediată și frecvent în cadrul studiilor clinice cu comprimate cu eliberare prelungită

\*\*\* La pacienții cu boală Parkinson în formă avansată, dischineziile pot apărea în timpul creșterii inițiale a dozei de ropinirol. În studiile clinice s-a demonstrat că reducerea dozei de levodopa poate ameliora dischinezia (vezi pct. 4.2).

\*\*\*\* Greța a fost raportată foarte frecvent în cadrul tratamentului adăugat, în cadrul studiilor clinice cu comprimate cu eliberare imediată și frecvent în cadrul studiilor clinice cu comprimate cu eliberare prelungită.

\*\*\*\*\* La scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu agoniști ai dopaminei, inclusiv ropinirol, pot apărea reacții adverse non-motorii (vezi pct. 4.4).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Simptomele de supradozaj cu ropinirol sunt legate de acțiunea sa dopaminergică. Aceste simptome pot fi ameliorate prin tratament adecvat cu antagoniști dopaminergici, cum sunt neurolepticele sau metoclopramida.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiparkinsoniene, agoniști dopaminergici, codul ATC: N04BC04.

#### Mecanism de acțiune

Ropinirolul este un agonist non-ergolinic D2/D3 al dopaminei, care stimulează receptorii dopaminergici de la nivelul corpului striat.

Ropinirolul ameliorează consecințele deficitului de dopamină, caracteristic bolii Parkinson, prin stimularea receptorilor dopaminergici de la nivelul corpului striat.

Ropinirolul acționează asupra hipotalamusului și glandei hipofize, inhibând secreția de prolactină.

#### Eficacitate clinică



Un studiu dublu-orb, încrucișat, cu trei perioade, cu administrare de ropinirol în monoterapie, cu o durată de 36 săptămâni, efectuat la 161 de pacienți cu boală Parkinson în fază incipientă, a demonstrat similaritatea dintre ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, comparativ cu ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare imediată, din punct de vedere al criteriului final principal de evaluare, care a constat în diferența dintre valoarea scorului motor din Scorul total al Scalei Unificate de Apreciere a Bolii Parkinson – UPRDS, la schimbarea tratamentului față de tratamentul inițial (a fost stabilită o marjă de 3 puncte în cazul studiului de non-inferioritate). Media diferenței ajustate între ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită și ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare imediată a fost la finalul studiului de -0,7 puncte (ÎI 95%: [-1,51;0,10], p=0,0842).

În urma trecerii pe parcursul nopții de la tratamentul cu o doză similară dintr-o formă farmaceutică alternativă, nu a fost observată nicio diferență a profilului reacțiilor adverse, iar mai puțin de 3% dintre pacienți au necesitat o ajustare a dozei (toate ajustările dozelor au fost făcute prin creșterea unei doze. Niciun pacient nu a necesitat scăderea dozei).

Un studiu dublu-orb, placebo controlat, cu o durată de 24 săptămâni, cu grupuri de studiu paralele, în cadrul căruia s-a administrat ropinirol comprimate cu eliberare prelungită, la pacienți cu boală Parkinson care nu au fost optim controlați cu levodopa, a demonstrat o superioritate clinică relevantă și semnificativă statistic, comparativ cu placebo, din punct de vedere al criteriului final principal de evaluare, modificarea față de valoarea de bază pe timpul perioadei de veghe “off” (diferența de tratament medie ajustată -1,7 ore (ÎI 95%: [-2,34, -1,09], p<0,0001. Aceasta a fost susținută de parametrii secundari de eficacitate, care constau în modificarea față de valoarea de bază a timpului total de veghe “on” (+1,7 ore (ÎI 95%: [1,06;2,33], p<0,0001) și timpului total de veghe “on” fără tulburări dischinetice (+1,5 ore (ÎI 95%: [0,85;2,13], p<0,0001). De menționat că nu au fost semne ale unei creșteri față de valoarea de bază a timpului total de veghe “on” cu tulburări dischinetice, din datele de jurnal sau din punctele de pe scala UPDRS.

#### Studiu cu privire la efectul ropinirolului asupra repolarizării cardiace

Un studiu cu privire la efectul ropinirolului asupra intervalului QT efectuat la voluntari sănătoși de sex feminin și masculin, la care a fost administrat ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare imediată în doze de 0,5, 1, 2 și 4 mg o dată pe zi a arătat o creștere maximă a duratei intervalului QT de 3,46 milisecunde (punct estimativ) la doza de 1 mg, comparativ cu placebo. Valoarea maximă pentru intervalul de încredere de 95% pentru efectul maxim a fost sub 7,5 milisecunde. Efectul ropinirolului la doze mai mari nu a fost evaluat sistematic.

Datele clinice din studiul cu privire la efectul medicamentului asupra intervalului QT nu indică existența unui risc de prelungire a intervalului QT la administrarea ropinirolului în doze de până la 4 mg pe zi. Totuși, nu poate fi exclus riscul de prelungire a intervalului QT, deoarece nu a fost efectuat un studiu cu doze de până la 24 mg pe zi.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Biodisponibilitatea ropinirolului este de aproximativ 50% (36-57%). După administrarea pe cale orală de ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, concentrația plasmatică crește lent,  $C_{max}$  fiind atinsă după un timp median cuprins între 6 și 10 ore.

Într-un studiu asupra concentrației la starea de echilibru la 25 pacienți cu boală Parkinson la care a fost administrat ropinirol 12 mg sub formă de comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi, administrarea unei mese bogate în lipide a determinat creșterea concentrației plasmatică de ropinirol, cu o creștere de 20% a ASC și o creștere medie de 44% a  $C_{max}$ .  $T_{max}$  a fost prelungit cu 3 ore. Totuși, este puțin probabil ca

aceste modificări să fie relevante din punct de vedere clinic (de exemplu, să determine creșterea incidenței reacțiilor adverse).

Expunerea sistemică la ropinirol, la aceeași doză zilnică, este comparabilă în cazul administrării sub formă de comprimate cu eliberare prelungită și sub formă de comprimate cu eliberare imediată.

#### Distribuție

Ropinirolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție mică (10-40%). Datorită lipofiliei crescute, ropinirolul are un volum mare de distribuție (aproximativ 7 l/kg).

#### Metabolizare

Ropinirolul este metabolizat prin intermediul izoenzimei CYP1A2 iar metaboliții săi sunt excretați, în principal, în urină. Metabolitul principal este de cel puțin 100 de ori mai puțin potent decât ropinirolul, fapt dovedit în cadrul studiilor asupra funcției dopaminergice, la modele animale.

#### Eliminare

Ropinirolul este eliminat din circulația sistemică cu un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 6 ore. Creșterea expunerii sistemice ( $C_{max}$  și ASC) la ropinirol este aproximativ proporțională cu creșterea dozei, în intervalul de doze terapeutic. Nu s-a observat nicio modificare a clearance-ului ropinirolului, după administrarea orală de doze unice și de doze repetate. A fost observată o mare variabilitate interindividuală a parametrilor farmacocinetici. După administrarea de ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, până la atingerea stării de echilibru, variabilitatea inter-individuală a  $C_{max}$  a fost între 30% și 55%, iar a ASC a fost între 40% și 70%.

#### Insuficiență renală

La pacienții cu boală Parkinson și insuficiență renală ușoară până la moderată nu a fost observată modificarea farmacocineticii ropinirolului.

La pacienții cu boală renală în stadiu terminal care efectuează hemodializă în mod regulat, clearance-ul oral al ropinirolului este redus cu aproximativ 30%. Clearance-ul oral al metaboliților SKF-104557 și SKF-89124 a fost, de asemenea, redus cu aproximativ 80% și, respectiv, 60%. Prin urmare, la acești pacienți cu boală Parkinson și boală renală în stadiu terminal, doza maximă recomandată este limitată la 18 mg pe zi (vezi pct 4.2).

#### Sarcina

Se preconizează că schimbările fiziologice caracteristice unei sarcini (incluzând scăderea activității CYP1A2) pot duce la o creștere a expunerii sistemice maternale la ropinirol (vezi pct. 4.6).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studii asupra fertilității efectuate la femelele de șobolan, au fost observate efecte asupra implantării datorate efectului ropinirolului de scădere a prolactinei. Este de notat că, la oameni, prolactina nu este esențială pentru implantare.

Administrarea de ropinirol la femelele de șobolan gestante, în doze toxice pentru mame, a avut ca rezultat scăderea greutateii feteșilor la doza de 60 mg/kg/zi (ASC medie la șobolani fiind de aproximativ două ori mai mare decât cea mai înaltă ASC la doza maximă recomandată la om (DMRO)), creșterea mortalității feteșilor la doza de 90 mg/kg/zi (de aproximativ 3 ori mai mare decât cea mai înaltă ASC la DMRO) și malformații ale degetelor la doza de 150 mg/kg/zi (de aproximativ 5 ori mai mare decât cea mai înaltă ASC la DMRO). La șobolani, nu au existat efecte teratogene, la doze de 120 mg/kg/zi (de aproximativ 4 ori mai mare decât cea mai înaltă ASC la DMRO) și nu s-au evidențiat efecte în decursul organogenezei la iepuri la administrarea ca monoterapie în doză de 20 mg/kg (de 9,5 ori mai mare decât media umană a  $C_{max}$  la DMRO). Cu toate acestea, o doză de 10 mg/kg (de 4,8 ori mai mare decât media  $C_{max}$  la DMRO)

de ropinirol administrată la iepuri în combinație cu L-dopa cu administrare orală a determinat o creștere a incidenței și a severității malformațiilor la degete, față de administrarea de L-dopa ca monoterapie.

#### Toxicologie

Profilul toxicologic este determinat, în principal, de activitatea farmacologică a medicamentului: modificări ale comportamentului, hipoprolactinemie, scădere a presiunii sanguine și a frecvenței cardiace, ptoză și salivatie. Doar în cazul șobolanului albinos, într-un studiu pe termen lung, în cadrul căruia s-au administrat cele mai mari doze (50 mg/kg/zi), a fost observată degenerescență retiniană, probabil asociată cu o expunere crescută la lumină.

#### Genotoxicitate

Nu a fost observată genotoxicitate într-o serie de teste uzuale, *in vitro* și *in vivo*.

#### Carcinogenitate

În studiile cu durată de doi ani, efectuate la șoareci și șobolani, în cadrul cărora s-au administrat doze de până la 50 mg/kg, nu au fost evidențiate dovezi ale carcinogenității la șoareci. La șobolani, singurele leziuni induse de administrarea medicamentului au fost hiperplazie a celulelor Leydig și adenom testicular, determinate de efectul ropinirolului de scădere a prolactinei. Aceste leziuni sunt considerate a fi un fenomen specific speciei și nu constituie un pericol în cazul utilizării clinice a ropinirolului.

#### Siguranță farmacologică

Studiile *in vitro* au arătat că ropinirolul inhibă curenții mediați prin hERG.  $CI_{50}$  este de 5 ori mai mare decât concentrațiile maxime plasmatice la pacienții tratați cu dozele maxime recomandate (24 mg pe zi) (vezi pct. 5.1).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Hipromeloză (tip 2208)  
Lactoză monohidrat  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Carbomeri (4000-11000 mPas)  
Ulei de ricin hidrogenat  
Stearat de magneziu

#### *Rolpryna EP 2 mg comprimate cu eliberare prelungită:*

##### *Film*

Hipromeloză (tip 2910)  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 400  
Oxid roșu de fer (E 172)  
Oxid galben de fer (E 172)

#### *Rolpryna EP 4 mg comprimate cu eliberare prelungită și Rolpryna EP 8 mg comprimate cu eliberare prelungită:*

##### *Film*

Hipromeloză (tip 2910)  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 400  
Oxid roșu de fer (E 172)

Oxid galben de fer (E 172)

Oxid negru de fer (E 172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al cu 21, 28, 42, 84 comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Krka, d.d., Novo mesto

Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto

Slovenia

## **8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

10182/2017/01-04

10183/2017/01-04

10184/2017/01-04

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Martie 2011

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2023