

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ropinirol Teva 2 mg comprimate cu eliberare prelungită

Ropinirol Teva 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

Ropinirol Teva 8 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține ropinirol 4 mg (sub formă de clorhidrat).

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține ropinirol 8 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită a 2 mg conține lactoză monohidrat 64,97 mg.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită a 4 mg conține lactoză monohidrat 59,12 mg.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită a 8 mg conține lactoză monohidrat 55,88 mg.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită Ropinirol Teva conține glucoză (componentă a maltodextrinei) aproximativ 0,2 mg și ulei hidrogener de ricin 50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Ropinirol Teva 2 mg comprimate cu eliberare prelungită:

Comprimate ovale de culoare roz, marmorate, marcate cu 2x pe o față, cu dimensiuni de 16 x 8,2 mm.

Ropinirol Teva 4 mg comprimate cu eliberare prelungită:

Comprimate ovale de culoare brună, marmorate, marcate cu 4x pe o față, cu dimensiuni de 16 x 8,2 mm.

Ropinirol Teva 8 mg comprimate cu eliberare prelungită:

Comprimate ovale de culoare roz închis, marmorate, marcate cu 8x pe o față, cu dimensiuni de 16 x 8,2 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul bolii Parkinson, în următoarele situații:

- Tratament inițial în monoterapie, pentru a întârzia necesitatea 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

Se recomandă stabilirea treptată a dozei, pentru fiecare pacient în parte, în funcție de eficacitate și tolerabilitate. Ropinirol Teva comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrat o dată pe zi, la același moment al zilei. Comprimatele cu eliberare prelungită se pot administra cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Comprimatele cu eliberare prelungită de Ropinirol Teva trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate.

Inițierea tratamentului

Doza inițială este de 2 mg ropinirol, administrată 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 ropinirol 4 mg 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 tolera, pot beneficia de trecerea la tratamentul cu ropinirol sub formă de comprimate filmate (cu eliberare imediată), administrat într-o doză zilnică mai mică, divizată în trei prize egale.

Schema terapeutică

Pacienților trebuie să li se administreze cea mai mică doză de ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită la care se obține controlul adecvat al simptomatologiei.

Dacă nu se poate realiza sau menține controlul adecvat al simptomatologiei 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 8 mg ropinirol, sub formă de comprimate cu eliberare prelungită.

Dacă controlul adecvat al simptomatologiei nu se poate realiza sau menține la doza zilnică de 8 mg ropinirol, sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, doza zilnică poate fi crescută cu câte 2 mg până la 4 mg, la interval de două săptămâni sau la intervale mai lungi. Doza zilnică maximă 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, utilizând comprimatele cu eliberare prelungită cu cea mai mare concentrație de ropinirol disponibile.

Dacă tratamentul este întrerupt pentru una sau mai multe zile, trebuie luată în considerare repetarea inițierii tratamentului, prin stabilirea treptată a dozei (vezi mai sus).

Atunci când ropinirolul sub formă de comprimate cu eliberare prelungită este administrat ca adjuvant la tratamentul cu levodopa, doza de levodopa poate fi scăzută treptat, în funcție de răspunsul clinic. În studiile clinice, la pacienții tratați cu levodopa la care s-a administrat în asociere ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, doza de levodopa a fost scăzută treptat, cu aproximativ 30%. La pacienții cu boală Parkinson avansată, tratați cu ropinirol în asociere cu levodopa, în timpul fazei de stabilire treptată a dozei, pot să apară dischinezii. În studiile clinice s-a demonstrat că reducerea dozei de levodopa poate ameliora diskinezia (vezi pct. 4.8).

Când se schimbă tratamentul de la un alt agonist dopaminergic la ropinirol trebuie respectate 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 parcursul unei perioade de o săptămână (vezi pct. 4.4).

Schimbarea tratamentului cu ropinirol sub formă de comprimate filmate (cu eliberare imediată) la Ropinirol Teva comprimate cu eliberare prelungită

Schimbarea tratamentului cu ropinirol sub formă de comprimate filmate (cu eliberare imediată) la administrarea de ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită se poate face de la o zi la alta. Doza de ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită trebuie stabilită pe baza dozei zilnice totale de ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare imediată, administrată pacientului. În tabelul de mai jos sunt prezentate dozele de ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită recomandate pacienților cărora li s-a schimbat tratamentul anterior cu ropinirol sub formă de comprimate filmate cu eliberare imediată :

Schimbarea tratamentului cu ropinirol sub formă de comprimate filmate (cu eliberare imediată) la Ropinirol Teva comprimate cu eliberare prelungită

Ropinirol sub formă de comprimate filmate (cu eliberare imediată) Doza zilnică totală (mg)	Ropinirol Teva 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 schimbarea tratamentului la Ropinirol Teva comprimate cu eliberare prelungită, doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic (vezi Inițierea tratamentului și Schema terapeutică).

Întreruperea tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului dopaminergic poate determina apariția sindromului neuroleptic malign (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Ropinirol Teva comprimate cu eliberare prelungită nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea

Vârstnici

Clearance-ul ropinirolului scade cu aproximativ 15% la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste. Deși o ajustare a dozei nu este necesară, doza de ropinirol trebuie stabilită treptat, individual, cu monitorizarea atentă a tolerabilității, pentru obținerea răspunsului clinic optim. La pacienții cu vârsta de 75 ani și peste, la inițierea tratamentului, trebuie luată în considerare stabilirea treptată mai lentă a dozelor.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei între 30 și 50 ml/min) nu a fost observată o schimbare a clearance-ului ropinirolului, acest lucru indicând că, la aceste persoane, nu este necesară ajustarea dozelor.

Un studiu cu privire la utilizarea ropinirolului la pacienți cu boală renală în stadiu terminal (pacienții care efectuează ședințe de hemodializă) a arătat că ajustarea dozelor pentru acești pacienți trebuie făcută astfel: doza inițială recomandată este de 2 mg ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, administrată zilnic. Creșterea ulterioară a dozei trebuie să se bazeze pe tolerabilitate și eficacitate. La pacienții care efectuează ședințe de hemodializă în mod regulat, doza maximă recomandată este de 18 mg ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită pe zi.

Nu este necesară administrarea unei doze suplimentare după ședințele de hemodializă (vezi pct.5.2).

Nu a fost studiată utilizarea ropinirolului la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) care nu efectuează în mod regulat ședințe de hemodializă.

Modul de administrare

Administrare orală.

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), în absența efectuării ședințelor regulate de hemodializă.
- Insuficiență hepatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru dezvoltarea de tulburări de control al impulsului. Pacienții și persoanele care au grijă de pacienți trebuie să fie conștienți de faptul că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsului, incluzând dependența patologică de jocurile de noroc, creștere a libidoului, hipersexualitate, cumpărături sau cheltuieli compulsive, poftă de mâncare crescută și mâncat excesiv, pot să apară la pacienții tratați cu agoniștii dopaminergici, inclusiv Ropinirol Teva. În cazul în care apar astfel de simptome, trebuie luate în considerare reducerea dozei/întreruperea tratamentului.

La pacienții cu boli cardiovasculare severe (în special insuficiență coronariană), din cauza riscului de hipotensiune arterială, este recomandată monitorizarea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului.

TevaA fost raportat sindromul de dereglare dopaminergică (SDD).

Ropinirol Teva comprimate cu eliberare prelungită eliberează substanța activă pe parcursul a 24 ore. În condițiile unui tranzit gastro-intestinal rapid, există riscul eliberării incomplete a substanței active, însoțită de prezența reziduurilor substanței active în scaun.

Sindrom neuroleptic malign

La întreruperea bruscă a tratamentului dopaminergic au fost raportate simptome sugestive de sindrom neuroleptic malign. Prin urmare, se recomandă întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei (dopamine agonist withdrawal syndrome DAWS)

La administrarea agoniştilor dopaminergici, printre care şi ropinirol, au fost raportate cazuri de DAWS (vezi punctul 4.8) Dacă se intenţionează întreruperea tratamentului la pacienţi cu boala Parkinson, dozele de ropinirol trebuie reduse treptat (vezi punctul 4.2). Date limitate sugerează că pacienţii care prezintă tulburări de control al impulsurilor şi sunt trataţi cu doze zilnice şi/sau cumulate mari de agonişti dopaminergici pot fi expuşi unui risc crescut de apariţie a DAWS. Simptomele de sevraj pot include apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpiraţii şi durere şi nu răspund la tratamentul cu levodopa. Pacienţii trebuie informaţi cu privire la simptomele de sevraj potenţiale înainte de reducerea dozelor şi întreruperea administrării ropinirolului. Pe parcursul întreruperii treptate a tratamentului prin reducerea dozelor, pacienţii trebuie atent monitorizaţi. În cazul simptomelor de sevraj severe şi/sau persistente, se poate lua în considerare reluarea administrării de ropinirol în cea mai mică doză eficace.

Halucinaţii

Halucinaţiile sunt cunoscute ca reacţie adversă a tratamentului cu agonişti dopaminici şi levodopa. Pacienţii trebuie informaţi despre posibilitatea apariţiei halucinaţiilor.

TevaExcipienţi

Lactoză

Pacienţii cu afecţiuni ereditare rare de intoleranţă la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Glucoză (componentă a maltodextrinei)

Pacienţii cu sindrom rar de malabsorbţie la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Ulei de ricin

Acesta poate cauza disconfort gastric şi diaree.

Sodiu

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

Neurolepticele şi alţi antagonişti dopaminergici cu acţiune centrală, cum sunt sulpiridă sau metoclopramid, pot diminua eficacitatea ropinirolului, astfel încât utilizarea concomitentă a acestor medicamente cu ropinirolul trebuie evitată.

La pacienţii trataţi cu doze mari de estrogeni s-a observat creşterea concentraţiilor plasmatice de ropinirol. La pacienţii care utilizează deja terapie de substituţie hormonală (TSH), tratamentul cu ropinirol poate fi iniţiat conform schemei terapeutice uzuale. Dacă se întrerupe sau se începe TSH în cursul tratamentului cu ropinirol, poate fi necesară ajustarea dozei de ropinirol, în concordanţă cu răspunsul clinic.

Ropinirolul este metabolizat în principal prin intermediul izoenzimei CYP1A2 a citocromului P450. Un studiu de farmacocinetică (efectuat cu o doză de 2 mg ropinirol comprimate filmate (cu eliberare imediată), administrată de trei ori pe zi), la pacienţii cu boala Parkinson a arătat că ciprofloxacina a crescut C_{max} şi ASC ale ropinirolului cu 60% şi respectiv 84%, cu un risc potenţial de evenimente adverse. Prin urmare, la pacienţii care sunt trataţi deja 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 de farmacocinetică (în cadrul căruia s-au administrat doze de 2 mg ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare imediată de trei ori pe zi) cu privire la interacțiunea între ropinirol și teofilină, un substrat al CYP1A2, nu a relevat nicio modificare în farmacocinetica ropinirolului sau a teofilinei.

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 care au fost tratați concomitent cu antagoniști ai vitaminei K și ropinirol au fost raportate cazuri de valori neconcordante ale INR. Este necesară o creștere a supravegherii clinice și biologice (evaluarea INR).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea ropinirolului la gravide. Concentrațiile de ropinirol pot crește treptat în timpul sarcinii (vezi pct. 5.2).

Studiile efectuate 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

Ropinirolul nu trebuie administrat la femeile care alăptează, deoarece poate inhiba lactația.

Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectele asupra fertilității la om.

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

Pacienții tratați cu ropinirol care prezintă somnolență și/sau episoade de somn cu instalare bruscă trebuie informați să evite conducerea vehiculelor sau activitățile în cadrul cărora 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 pe clase de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Aceste reacții adverse au fost raportate în cadrul studiilor clinice efectuate 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 $< 1/10000$); 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 pentru boala Parkinson pentru ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită sau cu eliberare imediată, în doze de până la 24 mg pe zi sau după punerea pe piață.

	Monoterapie	Terapie adăugată
--	-------------	------------------

<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		
Cu frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate (incluzând urticarie, angioedem, erupție cutanată tranzitorie, prurit)	
<i>Tulburări psihice</i>		
Frecvente	Halucinații	
		Confuzie
Mai puțin frecvente	Reacții psihotice (altele decât halucinațiile), incluzând delir, iluzii, paranoia.	
Cu frecvență necunoscută	La pacienții tratați cu agonști dopaminergici, incluzând Ropinirol Teva, pot apărea dependență patologică de jocurile de noroc, creștere a libidoului, hipersexualitate, cheltuieli sau cumpărături compulsive, mâncat excesiv (vezi punctul 4.4).	
	Agresivitate*	
	Sindrom de dereglare dopaminergică	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		
Foarte frecvente	Somnolență	Somnolență **
	Sincopă	Dischinezie***
Frecvente	Amețeli (incluzând vertij) Instalare bruscă a somnului	
Mai puțin frecvente	Somnolență diurnă excesivă	
<i>Tulburări vasculare</i>		
Frecvente		Hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică, 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 valori serice crescute ale enzimelor hepatice	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		
Frecvente	Edeme periferice	
	Edeme ale membrelor inferioare	
Cu frecvență necunoscută	Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei, incluzând apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere	

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

** Somnolența a fost raportată foarte frecvent în cadrul studiilor clinice cu ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare

imediată utilizat în terapia adăugată și frecvent în cadrul studiilor clinice cu ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită utilizat în terapia adăugată.

*** La pacienții cu boală Parkinson avansată dischineziile pot apărea în timpul stabilirii inițiale a dozei de ropinirol. În cadrul studiilor clinice s-a demonstrat că o reducere a dozei de levodopa poate ameliora dischinezia (vezi punctul 4.2).

****Greața a fost raportată foarte frecvent în cadrul studiilor clinice cu ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare imediată utilizat în terapia adăugată și frecvent în cadrul studiilor clinice cu ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită utilizat în terapia adăugată.

Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei

Pot apărea reacții adverse non-motorii la reducerea treptată sau oprirea administrării agoniştilor dopaminei, incluzând ropinirol (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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agonişti 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 la nivelul hipotalamusului și glandei hipofize, inhibând secreția de prolactină.

Eficacitatea clinică și siguranța

Un studiu dublu-orb, efectuat cu ropinirol administrat în monoterapie, cu trei perioade de încrucișare, cu o durată de 36 săptămâni, care a inclus 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 cadrul 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 ajustată a diferenței dintre 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 schimbării tratamentului de la o zi la alta, cu o doză similară dintr-o formă farmaceutică alternativă, nu a fost observată nicio diferență a profilului reacțiilor adverse și 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 cărora s-a administrat ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită la pacienți cu boală Parkinson a căror simptomatologie nu a fost optim controlată 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 medie ajustată în funcție de tratament -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 existat 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 privind efectul ropinirolului asupra repolarizării cardiace

Un studiu aprofundat care a evaluat modificările intervalului QT, efectuat la voluntari sănătoși de sex masculin și feminin, la care s-au administrat o dată pe zi doze de 0,5, 1, 2 și 4 mg de ropinirol, sub forma farmaceutică de comprimate filmate (cu eliberare imediată), a arătat o creștere maximă a duratei intervalului QT de până la 3,46 milisecunde la doza de 1 mg (estimare punctuală), comparativ cu placebo. La limita superioară a intervalului de încredere ÎI 95% pentru efectul mediu, cea mai mare valoare a duratei intervalului QT a fost de 7,5 milisecunde. Efectul ropinirolului la doze mai mari nu a fost evaluat sistematic.

Datele clinice disponibile dintr-un studiu aprofundat cu privire la intervalul QT nu indică un risc de prelungire a intervalului QT, la doze zilnice de ropinirol de până la 4 mg pe zi. Un risc de prelungire a intervalului QT nu poate fi exclus, deși nu s-a efectuat un studiu aprofundat cu privire la intervalul QT în cazul administrării de doze mai mari, 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 mediu cuprins între 6 și 10 ore.

Într-un studiu efectuat la starea de echilibru, care a inclus 25 de pacienți cu boală Parkinson cărora li s-a administrat zilnic o doză de 12 mg ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, ingestia unei mese bogate în lipide a crescut expunerea sistemică la ropinirol, evidențiată printr-o creștere medie a ASC de 20% și o creștere medie a C_{max} de 44%. T_{max} a fost întârziat cu 3,0 ore. Oricum, este puțin probabil ca aceste modificări să fie semnificative din punct de vedere clinic (de exemplu, incidența crescută a 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 plasmatică în proporție mică (10-40%). Având o lipofilie mare, ropinirolul are un volum mare de distribuție (aproximativ 7 l/kg).

Metabolizare

Ropinirolul este metabolizat în principal prin intermediul izoenzimei CYP1A2 a citocromului P450, iar metaboliții săi sunt excretați în principal prin urină. Metabolitul principal este de cel puțin 100 de ori mai puțin potent decât ropinirolul, fapt dovedit în cadrul studiilor cu privire la acțiunea dopaminergică efectuate la 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 terapeutice. 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, la starea de echilibru, variabilitatea interindividuală a C_{max} a fost între 30% și 55%, iar a ASC a fost între 40% și 70%.

Insuficiență renală

Nu a fost observată nicio modificare în farmacocinetica ropinirolului la pacienții cu boală Parkinson și insuficiență renală ușoară până la moderată.

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

Sarcina

Este de așteptat ca modificările fiziologice din sarcina (inclusiv scăderea activității CYP1A2) să conducă treptat la o expunere maternă sistemică ridicată la ropinirol (vezi pct. 4.6).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Administrarea ropinirolului la femelele de șobolan gestante, în doze toxice pentru mame, a determinat scăderea greutatei fetoșilor la doza de 60 mg/kg și zi (aproximativ echivalent cu ASC la doza maximă recomandată la om), creșterea mortalității fetoșilor la doza de 90 mg/kg și zi (expunere de aproximativ 3 ori mai mare decât ASC la doza maximă recomandată la om) și malformații ale degetelor la doza de 150 mg/kg și zi (expunere de aproximativ 5 ori mai mare decât ASC la doza maximă recomandată la om). La șobolan, nu au existat efecte teratogene, la doze de 120 mg/kg și zi (expunere de aproximativ 4 ori mai mare decât ASC la doza maximă recomandată la om) și nu s-au evidențiat efecte asupra dezvoltării la iepuri.

Toxicologie

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

Genotoxicitate

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

Carcinogenitate

În studiile cu durată de doi ani, efectuate la șoarece și șobolan, cu doze de până la 50 mg/kg și zi, nu a fost evidențiat vreun efect carcinogen la șoarece. La șobolan, singurele modificări legate de administrarea ropinirolului, au fost hiperplazie a celulelor Leydig și adenom testicular, determinate de hipoprolactinemia indusă de ropinirol. Aceste leziuni sunt considerate a fi un fenomen specific speciei și nu constituie un risc pentru utilizarea clinică a ropinirolului.

Studii farmacologice de siguranță

Studiile *in vitro* au arătat că ropinirolul inhibă fluxurile ionice mediate de hERG. CI_{50} este de 5 ori mai mare decât concentrația plasmatică maximă anticipată la pacienții tratați cu cea mai mare doză recomandată (24 mg pe zi), vezi pct. 5.1.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hipromeloză
Croscarmeloză sodică
Maltodextrină (conține glucoză)
Lactoză monohidrat
Ulei de ricin hidrogenat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Amestec de pigmenți

[comprimate cu eliberare prelungită a 2 mg]

Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)
Lactoză monohidrat

[comprimate cu eliberare prelungită a 4 mg și 8mg]

Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)
Lactoză monohidrat
Oxid negru de fer (E 172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mărimi de ambalaj:

Cutii cu blistere din Al/Al care conțin 21, 28, 30, 42, 56, 84 și 90 comprimate cu eliberare prelungită.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în concordanță cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10277/2017/01-02-03-04-05-06-07
10278/2017/01-02-03-04-05-06-07
10279/2017/01-02-03-04-05-06-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Iulie 2012

Reînnoirea autorizației – Octombrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2021