

**AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 12542/2019/01-02-03**

*Anexa 2*

**12543/2019/01-02-03**

**12544/2019/01-02-03**

**12545/2019/01-02-03**

**12546/2019/01-02-03**

**Rezumatul caracteristicilor produsului**

## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ropirinol Arena 0,25 mg comprimate filmate

Ropirinol Arena 0,5 mg comprimate filmate

Ropirinol Arena 1 mg comprimate filmate

Ropirinol Arena 2 mg comprimate filmate

Ropirinol Arena 5 mg comprimate filmate

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare comprimat conține ropinirol 0,25 mg (sub formă de clorhidrat).

Fiecare comprimat conține ropinirol 0,5 mg (sub formă de clorhidrat).

Fiecare comprimat conține ropinirol 1 mg (sub formă de clorhidrat).

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

Fiecare comprimat conține ropinirol 5 mg (sub formă de clorhidrat).

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat de ropirinol 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 5 mg conține lactoză monohidrat 30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Ropirinol Arena 0,25 mg: comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albă.

Ropirinol Arena 0,5 mg: comprimate rotunde, biconvexe, de culoare galbenă.

Ropirinol Arena 1 mg: comprimate rotunde, biconvexe, de culoare verde.

Ropirinol Arena 2 mg: comprimate rotunde, biconvexe, de culoare slab portocaliu.

Ropirinol Arena 5 mg: comprimate rotunde, biconvexe, de culoare albastră.

### **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.

- Ca tratament adjuvant la terapia 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

### Administrare orală.

Se recomandă stabilirea treptată a dozei, pentru fiecare pacient în parte, în funcție de eficacitate și tolerabilitate.

### Adulți

Ropinirolul trebuie administrat de trei ori pe zi, de preferat în timpul mesei pentru a ameliora toleranța digestivă.

### *Tratamentul de inițiere*

Doza inițială recomandată este de 0,25 mg, de 3 ori pe zi, în prima săptămână. Ulterior, doza este mărită cu 0,25 mg per priză, de 3 ori pe zi, conform tabelului 1 de mai jos:

Tabel 1 – Stabilirea dozelor de ropinirol (Boala Parkinson)

	Săptămâna 1	Săptămâna 2	Săptămâna 3	Săptămâna 4
Doza de ropinirol per priză (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Doza zilnică totală de ropinirol (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

### *Schema terapeutică*

După faza inițială de stabilire treptată a dozelor, doza poate fi mărită prin creșteri săptămânale de câte 0,5 până la 1 mg per doză, de 3 ori pe zi (adică 1,5 până la 3 mg pe zi).

Un răspuns terapeutic poate fi observat la doze cuprinse între 3 și 9 mg pe zi. Dacă nu este obținut sau nu este menținut un control adecvat al simptomelor, poate fi continuată creșterea dozei de ropinirol până la 24 mg pe zi. Doze mai mari de 24 mg pe zi nu au fost testate în studiile clinice și aceste doze nu trebuie depășite.

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 este utilizat ca adjuvant la tratamentul cu levodopa, doza concomitentă de levodopa poate fi redusă gradat, cu un total de aproximativ 20%.

La schimbarea tratamentului de la alt agonist dopaminergic la ropinirol, trebuie urmate indicațiile producătorului, privind întreruperea tratamentului înainte de inițierea tratamentului cu ropinirol.

Similar altor agonști dopaminergici, este necesară întreruperea gradată a tratamentului cu ropinirol, prin scăderea dozei zilnice, pe parcursul unei perioade de o săptămână.

### Copii și adolescenți

Ropinirol Arena 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 este scăzut la pacienții cu vârsta peste 65 de ani. Creșterea dozei trebuie făcută treptat și stabilirea treptată a dozei va fi efectuată în funcție de răspunsul terapeutic.

### 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.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la ropirinol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <30 ml/min).

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 (vezi pct. 4.8). Mai puțin frecvent, 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. 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.

La pacienții tratați cu agoniști dopaminergici, incluzând ropinirolul, în special la pacienții tratați pentru boala Parkinson, au fost raportate tulburări compulsive, incluzând dependența patologică de jocurile de noroc, hipersexualitate și creștere a libidoului. Aceste tulburări au fost raportate în special la doze mari și, în general, au fost reversibile, după reducerea dozelor sau întreruperea tratamentului. În anumite cazuri, au existat factori de risc, cum sunt antecedentele de comportament compulsiv (vezi pct. 4.8).

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

Ropirinol Arena conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) 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, astfel încât utilizarea concomitentă a acestor medicamente cu ropinirolul trebuie evitată.

La pacienții tratați cu doze mari de estrogeni s-a observat creșterea concentrațiilor plasmatice de ropinirol. La pacienții care utilizează deja terapie de substituție hormonală (TSH), tratamentul cu ropinirol trebuie inițiat conform schemei terapeutice uzuale. Dacă se întrerupe sau se începe TSH în cursul tratamentului cu ropinirol, poate fi necesară ajustarea dozei de ropinirol.

Ropinirolul este metabolizat în principal prin intermediul izoenzimei CYP1A2 a citocromului P450. Un studiu de farmacocinetică (efectuat cu o doză de 2 mg ropinirol, administrată de trei ori pe zi, la pacienții cu boala Parkinson) a arătat că ciprofloxacina a crescut  $C_{max}$  și ASC ale ropinirolului cu 60% și respectiv 84%, cu un risc potențial de evenimente adverse. Prin urmare, la pacienții care sunt tratați

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.

Un studiu privind interacțiunile farmacocinetice dintre ropinirol (la o doză de 2 mg ropinirol, de trei ori pe zi) și teofilină, un substrat pentru CYP1A2, nu a evidențiat nicio modificare a parametrilor farmacocinetici atât ai ropinirolului cât și ai teofilinei. Ca urmare, nu este de așteptat ca ropinirolul să intre în competiție cu alte medicamente metabolizate prin intermediul CYP1A2.

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.

Nu există date disponibile privind potențiala interacțiune dintre ropinirol și alcoolul etilic. Similar altor medicamente cu acțiune centrală, pacienții trebuie avertizați ca în timpul tratamentului cu ropinirol să nu consume alcool etilic.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### *Sarcină*

Nu există date adecvate cu privire la utilizarea ropinirolului la gravide.

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.

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

Ropinirolul poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pacienții tratați cu ropinirol și 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 adjuvant 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.

Reacții adverse raportate în studiile clinice cu ropinirol sub formă de comprimate filmate administrat în boala Parkinson în doze de până la 24 mg pe zi

	Monoterapie	Terapie adjuvantă
<b><i>Tulburări psihice</i></b>		
Frecvente	Halucinații	Halucinații

<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>		
Foarte frecvente	Somnolență, sincopă	Diskinezie  La pacienții cu boală Parkinson avansată, diskineziile pot să apară în timpul perioadei de stabilire treptată a dozei de ropinirol. Studiile clinice au demonstrat că diskinezia poate fi ameliorată prin scăderea dozei de levodopa (vezi pct.4.2.).
Frecvente	Amețeli (incluzând vertij)	Somnolență, amețeli (incluzând vertij)
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>		
Frecvente		Hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială	
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>		
Foarte frecvente	Greață	
Frecvente	Constipație	Greață, constipație
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>		
Frecvente	Edeme periferice	Edeme periferice

Suplimentar față de reacțiile adverse prezentate mai sus, în timpul studiilor clinice efectuate cu ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare imediată, administrat în tratamentul bolii Parkinson (în doze de până la 24 mg pe zi) și/sau din experiența după punerea pe piață, au fost raportate următoarele evenimente:

	<u>Monoterapie</u>	<u>Terapie adjuvantă</u>
<b><i>Tulburări ale sistemului imunitar</i></b>		
Cu frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate (incluzând urticarie, angioedem, erupții cutanate tranzitorii, prurit)	
<b><i>Tulburări psihice</i></b>		
Frecvente		Confuzie
Mai puțin frecvente	Reacții psihotice (altele decât halucinațiile), incluzând delir, iluzii, paranoia	Reacții psihotice (altele decât halucinațiile), incluzând delir, iluzii, paranoia
Cu frecvență necunoscută	După punerea pe piață au fost raportate tulburări compulsive, incluzând dependența patologică de jocurile de noroc și hipersexualitate, precum și libido crescut (vezi pct. 4.4)	
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>		
Foarte frecvente	Sincopă	Somnolență
Mai puțin frecvente	Episoade de somn cu instalare bruscă, somnolență diurnă excesivă	Episoade de somn cu instalare bruscă, somnolență diurnă excesivă
	Ropinirolul este asociat cu somnolența și, mai puțin frecvent, a fost asociat cu somnolență diurnă excesivă și episoade de somn cu instalare bruscă	
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>		
Mai puțin frecvente	Hipotensiunea arterială ortostatică sau hipotensiunea arterială sunt rar severe.	
<b><i>Tulburări gastro-intestinale</i></b>		
Foarte frecvente		Greață
Frecvente	Vărsături, pirozis, dureri abdominale	Pirozis
<b><i>Tulburări hepatobiliare</i></b>		
Cu frecvență	Reacții hepatice, mai ales valori serice crescute ale enzimelor hepatice	

necunoscută	
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Frecvente	Edeme ale membrelor inferioare

#### 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

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

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

#### **4.9 Supradozaj**

Se anticipează că 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: medicamente antiparkinsoniene, agoniști dopaminergici, codul ATC: N04BC04.

Ropinirolul este un agonist non-ergolinic D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> 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.

#### Eficacitate clinică

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 filmate, 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 Scorului 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 filmate 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 căruia s-a administrat ropinirol sub formă de comprimate filmate 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 segmentului 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% până la 57%), cu  $C_{max}$  atinsă în medie la 1,5 ore după administrarea dozei. În prezența alimentelor, atingerea  $C_{max}$  este întârziată cu aproximativ 2,6 ore și concentrația plasmatică maximă scade cu 25%, fără a avea efect cantitativ asupra biodisponibilității. S-a observat o mare variabilitate interindividuală a biodisponibilității ropinirolului.

### Distribuție

Legarea ropinirolului de proteinele plasmatică nu se face în proporție mare (10-40%), fără a avea efect asupra distribuției, care este foarte largă (volum de distribuție de ordinul a 7 l/kg).

### Metabolizare

Ropinirolul este metabolizat în principal prin intermediul izoenzimei CYP1A2 a citocromului P450. Niciunul dintre multipli metaboliți formați nu este implicat în acțiunea medicamentului, iar în modelele animale în care s-a studiat funcția dopaminergică, metabolitul principal este de 100 de ori mai puțin potent decât ropinirolul.

Pe baza studiilor efectuate *in vitro* ropinirolul are un efect inhibitor redus asupra citocromului P450, la doze terapeutice mici. Prin urmare, administrarea de doze terapeutice mici de ropinirol este improbabil să afecteze farmacocinetica altor medicamente metabolizate prin intermediul citocromului P450.

### Eliminare

Ropinirolul nemetabolizat și metaboliții săi se excretă, în principal, pe cale renală. În medie, timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al ropinirolului este de 6 ore (3 - 10).

### Liniaritate

După administrarea în doză unică și în doze repetate, farmacocinetica ropinirolului a fost, în general, liniară ( $C_{max}$  și ASC), în intervalul terapeutic cuprins între 0,25 mg și 4 mg.

### *Caracteristici legate de grupurile speciale de pacienți*

La pacienții cu vârsta mai mare de 65 de ani este posibilă o scădere a clearance-ului sistemic al ropinirolului cu aproximativ 30%.

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei între 30 și 50 ml/min), nu s-a observat vreo modificare în farmacocinetica ropinirolului. Nu există date disponibile la pacienții cu insuficiență renală severă.

### Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice limitate obținute la adolescenți (12-17 ani, n=9) au arătat că expunerea sistemică după doze unice de 0,125mg și 0,25 mg a fost similară celei observate la adulți (vezi și pct.4.2 paragraful “Copii și adolescenți “)

## **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 greutateii fetușilor la doza de 60 mg/kg și zi (aproximativ echivalent cu ASC la doza maximă recomandată la om), creșterea mortalității fetușilor 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. IC<sub>50</sub> 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**

Celuloză microcristalină  
Microcelac 100



Lactoză monohidrat  
Croscarmeloză sodică  
DL Metionină  
Dioxid de siliciu coloidal  
Stearat de magneziu

*Film:*

Ropirinol Arena 0,25 mg:

Opadry OY-LS-28908 (hipromeloză 15cP, hipromeloză 3cP, hipromeloză 50cP, lactoză monohidrat, macrogol 4000, dioxid de titan (E 171))

*Ropirinol Arena 0,5 mg:*

Opadry OY-SR-6497 (hipromeloză 5cP, dioxid de titan (E 171), macrogol 6000, talc, oxid galben de fier (E 172))

*Ropirinol Arena 1 mg:*

Opadry 03B21094 (hipromeloză 6cP, dioxid de titan (E 171), macrogol 400, indigo carmin, lac de aluminiu (E 132), oxid galben de fer (E 172))

*Ropirinol Arena 2 mg:*

Opadry OY-S-33016 (hipromeloză 3cP, hipromeloză 6cP, dioxid de titan (E 171), macrogol 4000, galben amurg FCF, lac de aluminiu (E 110), indigo carmin, lac de aluminiu (E 132), oxid roșu de fer (E 172)).

*Ropirinol Arena 5 mg:*

Opadry YS-1-4256 (hipromeloză 3cP, hipromeloză 6cP, dioxid de titan (E 171), macrogol 400, indigo carmin, lac de aluminiu (E 132), polisorbat 80).

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

Flacon PEÎD: 60 zile după prima deschidere a flaconului

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PVC-Aclar/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu 3 blistere din PVC-Aclar/Al a câte 10 comprimate filmate.

Cutie cu un flacon flacon și dop din PEÎD alb opac, cu silicagel și închidere securizată a 84 comprimate filmate.

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

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

ARENA GROUP S.A.  
Str Ștefan Mihăileanu, Nr. 31, Sector 2, București,  
cod 024022, România.

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

12542/2019/01-03  
12543/2019/01-03  
12544/2019/01-03  
12545/2019/01-03  
12546/2019/01-03

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Octombrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .