

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Requip-Modutab 2 mg comprimate cu eliberare prelungită

Requip-Modutab 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

Requip-Modutab 8 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Requip-Modutab 2 mg comprimate cu eliberare prelungită

Un comprimat cu eliberare prelungită conține ropinirol 2 mg sub formă de clorhidrat de ropinirol 2,28 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 46,32 mg.

Requip-Modutab 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

Un comprimat cu eliberare prelungită conține ropinirol 4 mg sub formă de clorhidrat de ropinirol 4,56 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 44,04 mg și galben amurg FCF lac de aluminiu (E 110).

Requip-Modutab 8 mg comprimate cu eliberare prelungită

Un comprimat cu eliberare prelungită conține ropinirol 8 mg sub formă de clorhidrat de ropinirol 9,12 mg.

Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 39,48 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Requip-Modutab 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate filmate biconvexe, în formă de capsulă, de culoare roz, marcate pe o față cu GS și cu 3V2 pe cealaltă față.

Requip-Modutab 4 mg, comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate filmate biconvexe, în formă de capsulă, de culoare brun deschis, marcate pe o față cu GS și cu WXG pe cealaltă față.

Requip-Modutab 8 mg, comprimate cu eliberare prelungită
Comprimate filmate biconvexe, în formă de capsulă, de culoare roșie, marcate pe o față cu GS și cu 5CC pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul bolii Parkinson:

- ca monoterapie pentru întârzierea necesității inițierii terapiei cu levodopa. Ropinirolul poate fi utilizat ca terapie inițială la pacienții care necesită tratament dopaminergic.
- ca tratament adjuvant la terapia cu levodopa pe parcursul bolii, atunci când efectul levodopa dispăre sau devine inconstant și atunci când apar fluctuații în efectul terapeutic (fluctuații de sfârșit de doză sau efecte de tip "on-off"); în acest mod se poate reduce doza zilnică de levodopa.

Schimbarea tratamentului de la ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare imediată la Requip-Modutab trebuie să fie efectuată sub supravegherea unui medic specialist în tratamentul bolii Parkinson.

4.2 Doze și mod de administrare

Administrare orală

Adulți

Se recomandă stabilirea treptată a dozei, în mod individual, în funcție de eficacitate și tolerabilitate. Requip-Modutab comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrat o dată pe zi, la același moment al zilei. Ropinirol comprimate cu eliberare prelungită se poate administra cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Comprimatele de Requip-Modutab trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate.

Stabilirea 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. Un răspuns 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 filmate (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 realiza sau menține un control suficient al simptomelor la administrarea unei doze zilnice de 4 mg ropinirol, sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, doza zilnică poate fi crescută cu 2 mg o dată, la intervale 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 tot nu se realizează sau menține un control suficient al 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 intervale 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, 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 reînceperea tratamentului prin stabilirea treptată a dozei (vezi mai sus).

Când Requip-Modutab comprimate cu eliberare prelungită este administrat ca adjuvant 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 Requip-Modutab comprimate cu eliberare prelungită, doza de levodopa a fost scăzută gradat, cu aproximativ 30%. La pacienții cu boală Parkinson avansată, cărora li se administrează Requip-Modutab comprimate cu eliberare prelungită în asociere cu levodopa, pot să apară dischinezii în timpul stabilirii treptate a dozei de Requip-Modutab comprimate cu eliberare prelungită. În studii clinice s-a demonstrat 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 medicației, înainte de inițierea tratamentului cu ropinirol.

Ca și în cazul altor agonști dopaminergici, oprirea tratamentului cu ropinirol trebuie să se facă treptat, prin reducerea numărului de doze zilnice administrate pe parcursul unei săptămâni (vezi punctul 4.4).

Trecerea de la tratamentul cu Requip comprimate filmate (cu eliberare imediată) la Requip-Modutab comprimate cu eliberare prelungită

Pacienții pot fi trecuți peste noapte de la tratamentul cu Requip comprimate filmate (cu eliberare imediată) la Requip-Modutab comprimate cu eliberare prelungită. Doza Requip-Modutab comprimate cu eliberare prelungită trebuie stabilită pe baza dozei zilnice totale de ropinirol, sub formă de comprimate cu eliberare imediată, administrate pacientului. În tabelul de mai jos sunt prezentate dozele de Requip-Modutab, comprimate cu eliberare prelungită, recomandate pacienților la care s-a înlocuit tratamentul anterior cu Requip, comprimate filmate cu eliberare imediată:

Requip comprimate filmate (cu eliberare imediată) Doza zilnică totală (mg)	Requip-Modutab 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 Requip-Modutab, comprimate cu eliberare prelungită, doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic (vezi *Stabilirea treptată a dozei și Schema terapeutică*).

Copii și adolescenți

Requip-Modutab comprimate cu eliberare prelungită nu este recomandat a fi utilizat la copii cu vârsta sub 18 ani, deoarece nu există date cu privire la siguranță și eficacitate.

Vârstnici

Clearance-ul ropinirolului este scăzut cu aproximativ 15% la pacienții în vârstă de 65 de ani și peste. Deși nu este necesară o ajustare a dozei, se recomandă ca doza de ropinirol să fie stabilită individual, cu monitorizarea atentă a tolerabilității, până la obținerea unui răspuns clinic optim. La pacienții în vârstă de 75 de ani și peste, la inițierea tratamentului, trebuie luată în considerare stabilirea dozelor într-un ritm mai lent.

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.

Un studiu cu privire la utilizarea ropinirolului la pacienții cu boală renală în ultimă fază (pacienți hemodializați) a demonstrat că în cazul acestor pacienți este necesară o ajustare a dozei astfel: doza inițială recomandată de Requip Modutab este de 2 mg o dată pe zi. Ajustările ulterioare de doză trebuie stabilite în funcție de tolerabilitate și eficacitate. Doza maximă recomandată de Requip Modutab la pacienții care fac în mod constant hemodializă este de 18 mg/zi. Nu sunt necesare doze suplimentare după hemodializă (vezi pct. 5.2).

Utilizarea ropinirol la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei mai mic de 30 ml/min) și care nu fac în mod constant hemodializă nu a fost studiată.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min) fără hemodializă regulată.
- 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 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 în antecedente astfel de tulburări, trebuie tratați cu agoniști dopaminergici doar dacă beneficiul terapeutic depășește riscurile.

Controlul impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru controlul impulsurilor. Pacienții și aparținătorii trebuie informați cu privire la comportament compulsiv inclusiv:

dependența patologică de jocurile de noroc, hipersexualitate și creștere a libidoului, cheltuieli sau cumpărături compulsive, mâncat compulsiv care pot apărea la pacienții tratați cu agonști ai dopaminei, inclusiv Requip-Modutab. Reducerea dozei/întreruperea treptată trebuie luată în considerare în cazul apariției unor astfel de simptome.

Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, datorită riscului de hipotensiune arterială, mai ales la începutul tratamentului, la pacienții cu boli cardiovasculare severe (mai ales insuficiență coronariană).

Requip-Modutab comprimate cu eliberare prelungită eliberează substanța activă pe parcursul a 24 ore.

Dacă are loc un tranzit gastrointestinal rapid există riscul eliberării incomplete a substanței active, însoțită de prezența reziduurilor substanței active în scaun.

Sindromul de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminergic

Dacă se intenționează întreruperea tratamentului la pacienții cu boala Parkinson, dozele de ropinirol trebuie reduse treptat (vezi punctul 4.2). La reducerea dozelor sau întreruperea administrării agonștilor dopaminergici, inclusiv ropinirol, pot apărea reacții adverse non-motorii. Simptomele includ apatie, anxietate, depresie, fatigabilitate, transpirații și durere, posibil severă. Pacienții trebuie informați cu privire la acest fapt înainte de reducerea dozelor agonistului dopaminergic și după aceea trebuie monitorizați cu regularitate. În cazul persistenței simptomelor, se poate impune creșterea temporară a dozei de ropinirol (vezi pct. 4.8).

Halucinații

Halucinațiile sunt cunoscute ca reacție adversă la tratamentul cu agonști dopaminergici și cu levodopa. Pacienții trebuie informați cu privire la posibila apariție a halucinațiilor.

Acest medicament 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.

Doar pentru comprimatele cu eliberare prelungită de 4 mg: Requip Modutab 4 mg, comprimate cu eliberare prelungită conține colorantul azoic galben amurg FCF (E 110), care poate provoca reacții alergice.

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 trebuie evitată administrarea concomitentă a acestor medicamente cu ropinirol.

La pacienții tratați cu doze mari de estrogeni s-au observat concentrații plasmatice crescute de ropinirol. La pacienții tratați deja prin metode de terapie de substituție hormonală (TSH), tratamentul cu ropinirol poate fi inițiat în mod obișnuit. Totuși, dacă se întrerupe sau se începe TSH în cursul tratamentului cu ropinirol, poate fi necesară ajustarea dozei de ropinirol în funcție de răspunsul clinic.

Ropinirolul este metabolizat, în principal, prin intermediul izoenzimei CYP1A2 a citocromului P 450. Un studiu farmacocinetic (în cadrul căruia s-au administrat doze de 2 mg ropinirol, 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%, cu un risc potențial de reacții adverse. De aceea, 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 este întrerupt.

La pacienții cu boală Parkinson, un studiu asupra interacțiunii farmacocinetice între ropinirol (în cadrul căruia s-au administrat doze de 2 mg, 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.

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 cu o combinație de antagoniști ai vitaminei K și ropinirol au fost raportate cazuri de valori dezechilibrate ale INR. Este necesară o creștere a supravegherii clinice și biologice (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 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

Metaboliții ropinirolului au dovedit că trec bariera sânge-lapte, trecând în cantități mici în laptele femelelor șobolani care alăptează. Nu este cunoscut dacă ropinirol și metaboliții săi sunt excretați în laptele uman. Nu poate fi exclus riscul pentru sugar.

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

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectele ropinirolului asupra fertilității umane. În ceea ce privește fertilitatea femelelor șobolani, efectele au fost observate la implantare dar nu au fost observate efecte în ceea ce privește fertilitatea la șobolani masculi (vezi pct 5.3).

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

Requip-Modutab poate afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pacienții tratați cu ropinirol și care prezintă halucinații, somnolență și/sau episoade de instalare bruscă a somnului, 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 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.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în cadrul studiilor clinice pentru boala Parkinson pentru Requip-Modutab comprimate cu eliberare prelungită sau cu eliberare imediată în doze de până la 24 mg pe zi, sau după punerea pe piață.

	Monoterapie	Terapie adjuvantă
<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 agoniști dopaminergici, incluzând Requip-Modutab, pot apărea dependența patologică de jocurile de noroc, hipersexualitate și creștere a libidoului, cheltuieli compulsive, mâncat compulsiv (vezi punctul 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).	
	Agresivitate*	
	Sindromul de disfuncție a dopaminei	
<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 dopaminergic care include 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 studiilor clinice cu comprimatele cu eliberare imediată utilizate în terapia adjuvantă și frecvent în cadrul studiilor clinice cu comprimatele cu eliberare prelungită utilizate în terapia adjuvantă.*

**** La pacienții cu boală Parkinson avansată dischineziile pot apărea în timpul stabilirii inițiale a dozei de ropinirol. În cadrul studiilor clinice a fost 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 comprimatele cu eliberare imediată utilizate în terapia adjuvantă și frecvent în cadrul studiilor clinice cu comprimatele cu eliberare prelungită utilizate în terapia adjuvantă.*

****** La reducerea dozelor sau întreruperea administrării agonștilor dopaminergici, inclusiv ropinirol, pot apărea reacții adverse non-motorii (vezi punctul 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, 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 la ropinirol sunt legate de acțiunea sa dopaminergică. Aceste simptome pot fi ameliorate prin tratament adecvat cu antagoniști dopaminergici, cum sunt neuroleptice sau metoclopramid.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agoniști dopaminergici, codul ATC: N04BC04

Mecanism de acțiune

Ropinirolul este un agonist D2/D3 non-ergolinic al dopaminei, care stimulează receptorii dopaminergici din sistemul nigrostriat.

Ropinirol ameliorează consecințele deficitului de dopamină, caracteristic bolii Parkinson, prin stimularea receptorilor dopaminergici din sistemul nigrostriat.

Ropinirolul acționează asupra hipotalamusului și glandei hipofize, prin inhibarea secreției de prolactină.

Eficacitate clinică

Un studiu dublu-orb, cu administrare de ropinirol în monoterapie, cu trei perioade de încrucișare, cu o durată de 36 săptămâni, desfășurat 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 peste noapte de la tratamentul cu o doză similară dintr-o formă farmaceutică alternativă, nu a fost observată nicio diferență a profilului de reacții adverse, iar mai puțin de 3% dintre pacienți au necesitat o ajustare a dozei (toate ajustările dozelor au fost făcute prin creșterea unei doze. Nici un 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.

Studiul efectului ropinirolului asupra repolarizării cardiace

Un studiu aprofundat al segmentului QT realizat pe voluntari sănătoși, atât femei cât și bărbați, cărora li s-a administrat ropinirol sub formă de comprimate filmate (cu eliberare imediată), în doze de 0,5 mg, 1 mg, 2 mg și 4 mg o dată pe zi, a evidențiat o creștere maximă a duratei intervalului QT de 3,46 milisekunde (estimație punctuală) comparativ cu placebo, în cazul dozei de 1 mg. Limita superioară a intervalului de încredere unilateral de 95 % a fost pentru media efectului maxim mai mică de 7,5 milisekunde. Pentru doze mai mari, efectul ropinirolului nu a fost evaluat sistematic.

Datele clinice disponibile rezultate dintr-un studiu aprofundat al segmentului QT nu indică un risc de prelungire a segmentului QT la doze de ropinirol de până la 4 mg/zi. Riscul de prelungire a segmentului QT nu poate fi exclus deoarece nu a fost efectuat un studiu aprofundat al segmentului QT pentru doze de până la 24 mg/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 de determinare a concentrației plasmatice la starea de echilibru, efectuat pe 25 de pacienți cu boală Parkinson cărora li s-au administrat 12 mg de ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită o dată pe zi, o masă bogată în grăsimi a determinat creșterea expunerii sistemice la ropinirol, mai exact o creștere în medie a ASC cu 20% și o creștere în medie cu 44% a C_{max} , iar 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 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, pe 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 terapeutic de dozare. 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 inter-individuală a parametrilor farmacocinetici. După administrarea de ropinirol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită, până la starea 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

Nu s-au observat modificări ale farmacocineticii ropinirolului la pacienții cu boală Parkinson și insuficiență renală ușoară până la moderată.

Clearance-ul oral al ropinirolului este redus cu aproximativ 30% la pacienții cu boală renală în fază terminală care fac hemodializă în mod constant. Clearance-ul oral al metaboliților SKF-104557 și SKF-89124 a fost de asemenea redus cu aproximativ 80% și respectiv 60%. Din această cauză, doza maximă recomandată trebuie limitată la 18 mg/zi la acest grup de pacienți cu boală Parkinson (vezi pct. 4.2).

Sarcină:

Modificările fiziologice în timpul sarcinii (inclusiv scăderea activității CYP1A2) ar putea conduce treptat la creșterea expunerii sistemice materne a ropinirolului (vezi pct. 4.6).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate asupra funcției de reproducere

În ceea ce privește fertilitatea la șobolani, efectele au fost observate la implantare din cauza efectului ropinirolului de scădere a nivelului de prolactină. La oameni, pentru implantare, nu este esențială prolactina.

Administrarea de ropinirol la femelele de șobolan gestante, în doze toxice pentru mame, a avut ca rezultat scăderea greutateii fetoșilor la doza de 60 mg/kg/zi (însemnând la șobolani de aproximativ două ori mai mare decât cea mai înaltă ASC la Doza Maximă Recomandată la Om), creșterea mortalității fetoșilor la doza de 90 mg/kg/zi (de aproximativ trei ori mai mare decât cea mai înaltă ASC la Doza Maximă Recomandată la Om) și malformații ale degetelor la doza de 150 mg/kg (de aproximativ cinci ori ASC la Doza Maximă Recomandată la Om).

La șobolani, nu au existat efecte teratogene, la doze de 120 mg/kg/zi (de aproximativ patru ori mai mare decât cea mai înaltă ASC la Doza Maximă Recomandată la Om) și nu au fost evidențiate efecte în timpul organogenezei la iepuri la administrarea a 20 mg/kg (de 9,5 ori mai mare față de C_{max} la Doza Maximă Recomandată la Om). Cu toate acestea, administrarea ropinirolului la iepuri în doza de 10 mg/kg (de 4,8 ori mai mare față de C_{max} la Doza Maximă Recomandată la Om) în asociere cu L-dopa, a condus la o incidență și severitate mai mare a malformațiilor degetelor comparativ cu administrarea L-dopa în monoterapie.

Toxicologie

Profilul toxicologic este determinat, în principal, de activitatea farmacologică a medicamentului: modificări ale comportamentului, hipoprolactinemie, scăderea 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 și 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/zi, nu au fost evidențiate dovezi ale carcinogenității la șoareci. La șobolani, singurele leziuni datorate 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 folosirii clinice a ropinirolului.

Siguranță farmacologică

Studiile *in vitro* au demonstrat faptul că ropinirolul inhibă curenții mediați hERG. CI₅₀ este de 5 ori mai mare decât concentrațiile plasmatice maxime prevăzute la pacienții tratați cu doza maximă recomandată (24 mg/zi), vezi pct.5.1.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Requip-Modutab 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită

Nucleu

Hipromeloză

Lactoză monohidrat

Dibehenat de glicerol

Manitol (E421)

Carmeloză sodică

Ulei de ricin hidrogenat

Povidonă (K 29-32)

Maltodextrină

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Oxid galben de fer (E 172)

Film: Opadry roz OY-S-24900 [hipromeloză, oxid galben de fer (E 172), dioxid de titan (E 171), macrogol 400, oxid roșu de fer (E 172)]

Requip-Modutab 4 mg, comprimate cu eliberare prelungită

Nucleu

Hipromeloză

Lactoză monohidrat

Dibehenat de glicerol

Manitol (E421)

Carmeloză sodică

Ulei de ricin hidrogenat

Povidonă (K29-32)

Maltodextrină

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Oxid galben de fer (E 172)

Film: Opadry TAN OY-27207 [hipromeloză, dioxid de titan (E 171), macrogol 400, galben amurg FCF lac de aluminiu (E 110), indigo carmin lac de aluminiu (E 132)]

Requip-Modutab 8 mg, comprimate cu eliberare prelungită

Nucleu

Hipromeloză

Lactoză monohidrat

Dibehenat de glicerol

Manitol (E421)

Carmeloză sodică

Ulei de ricin hidrogenat

Povidonă (K29-32)

Maltodextrină

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Oxid galben de fer (E 172)

Film: Opadry roșu 03B25227 [hipromeloză, oxid galben de fer (E 172), dioxid de titan (E 171), oxid negru de fer (E 172), macrogol 400, oxid roșu de fer (E 172)]

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Requip-Modutab 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită
2 ani

Requip-Modutab 4 mg, comprimate cu eliberare prelungită
Requip-Modutab 8 mg, comprimate cu eliberare prelungită

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Requip 2 mg, comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere din PVC-PCTFE/Al cu 21 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere din PVC-PCTFE/Al cu 28 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere din PVC-PCTFE/Al cu 42 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere din PVC-PCTFE/Al cu 84 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere securizate pentru copii din PVC-PE-PVdC/Al-hârtie cu 21 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere securizate pentru copii din PVC-PE-PVdC/Al-hârtie cu 28 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere securizate pentru copii din PVC- PE-PVdC/Al-hârtie cu 42 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere securizate pentru copii din PVC-PE-PVdC/Al-hârtie cu 84 comprimate cu eliberare prelungită

Requip 4 mg, comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere din PVC-PCTFE/Al cu 28 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere din PVC-PCTFE/Al cu 84 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere securizate pentru copii din PVC-PE-PVdC/Al-hârtie cu 28 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere securizate pentru copii din PVC-PE-PVdC/Al-hârtie cu 84 comprimate cu eliberare prelungită

Requip 8 mg, comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere din PVC-PCTFE/Al cu 28 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere din PVC-PCTFE/Al cu 84 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere securizate pentru copii din PVC-PE-PVdC/Al-hârtie cu 28 comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu blistere securizate pentru copii din PVC-PE-PVdC/Al-hârtie cu 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

GLAXOSMITHKLINE (IRELAND) LIMITED
12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Requip 2 mg comprimate cu eliberare prelungită: **13169/2020/01-08**
Requip 4 mg comprimate cu eliberare prelungită: **13170/2020/01-04**
Requip 8 mg comprimate cu eliberare prelungită : **13171/2020/01-04**

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare-Iunie 2008
Redata reînnoirii autorizației – Aprilie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2020

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