

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ropinirol SaneXcel 2 mg comprimate cu eliberare prelungită

Ropinirol SaneXcel 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

Ropinirol SaneXcel 8 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

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

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită de 2 mg conține 1,71 mg de lactoză, care corespunde la 1,8 mg lactoză monohidrat.

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită de 4 mg conține galben amurg (E110) 0,81 mg per comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

2 mg comprimate cu eliberare prelungită: rotunde, biconvexe, de culoare roz, cu diametrul de 6.8 ± 0.1 mm și 5.5 ± 0.2 mm în grosime.

4 mg comprimate cu eliberare prelungită: ovale, biconvexe, de culoare brun deschis, cu diametrul de $12.6 \times 6.6 \pm 0.1$ mm și 5.3 ± 0.2 mm în grosime.

8 mg comprimate cu eliberare prelungită: ovale, biconvexe, de culoare roșie, cu diametrul de $19.2 \times 10.2 \pm 0.2$ mm și 5.2 ± 0.2 mm în grosime.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul bolii Parkinson în următoarele situații:

- Inițierea tratamentului sub formă de monoterapie, pentru a întârzia introducerea terapiei cu levodopa.
- În asociere la terapia cu levodopa după o perioadă de timp în evoluția bolii, atunci când efectul levodopa dispare sau devine inconstant, și apar fluctuații ale efectului terapeutic (fluctuații de tip „sfârșit de doză” sau efecte de tip „on-off”)

4.2 Doze și mod de administrare

Mod de administrare

Adulți

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

Stabilirea treptată a dozei inițiale

Doza inițială de ropinirol comprimate cu eliberare prelungită este de 2 mg o dată pe zi în prima săptămână de tratament; doza trebuie crescută la 4 mg o dată pe zi din a doua săptămână de tratament. Răspunsul terapeutic poate fi observat la o doză zilnică de ropinirol comprimate cu eliberare prelungită de 4 mg.

Pacienții, care încep tratamentul cu o doză de 2 mg ropinirol comprimate cu eliberare prelungită și care prezintă reacții adverse pe care nu le pot tolera, pot beneficia de trecerea la tratamentul cu ropinirol comprimate filmate (cu eliberare imediată) în doză zilnică mai mică, divizată în trei prize egale.

Schema terapeutică

Pacienții trebuie menținuți pe cea mai mică doză de ropinirol comprimate cu eliberare prelungită prin care se obține controlul simptomelor.

Dacă controlul adecvat al simptomelor nu este atins sau menținut printr-o doză zilnică de 4 mg ropinirol comprimate cu eliberare prelungită, doza zilnică poate fi crescută cu 2 mg pe săptămână sau la intervale mai lungi, până la o doză zilnică de 8 mg ropinirol comprimate cu eliberare prelungită.

Dacă controlul adecvat al simptomelor nu este atins sau menținut printr-o doză zilnică de 8 mg ropinirol comprimate cu eliberare prelungită, doza zilnică poate fi crescută cu 2 mg până la 4 mg la două săptămâni sau la intervale mai lungi. Doza zilnică maximă de ropinirol comprimate cu eliberare prelungită este de 24 mg.

Se recomandă ca pacienților să li se prescrie numărul minim de ropinirol comprimate cu eliberare prelungită necesare pentru obținerea dozei recomandate prin utilizarea de comprimate cu eliberare prelungită cea mai mare concentrație disponibilă de ropinirol .

Atunci când ropinirol comprimate cu eliberare prelungită este administrat ca terapie asociată la tratamentul cu levodopa, doza de levodopa poate fi scăzută treptat, în funcție de răspunsul clinic. În studiile clinice, la pacienții la care s-a administrat concomitent ropinirol comprimate cu eliberare prelungită, doza de levodopa a fost scăzută treptat cu aproximativ 30%. La pacienții cu boală Parkinson în stadiu avansat, tratați cu ropinirol comprimate cu eliberare prelungită 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 este schimbat 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.

Schimbarea tratamentului cu ropinirol comprimate filmate (cu eliberare imediată) la Ropinirol SaneXcel comprimate cu eliberare prelungită

Pacienții pot fi trecuți de pe tratamentul cu ropinirol comprimate cu eliberare imediată la ropinirol comprimate cu eliberare prelungită în ziua următoare.

Doza de ropinirol comprimate cu eliberare prelungită trebuie să se bazeze pe doza zilnică totală de medicament cu eliberare imediată pe care pacientul o primește. Doza recomandată pentru trecerea de la ropinirol comprimate cu eliberare imediată la ropinirol comprimate cu eliberare prelungită este menționată în tabelul de mai jos. Dacă pacienții iau o doză zilnică totală diferită de ropinirol comprimate cu eliberare imediată față de cea prescrisă în mod obișnuit așa cum apare menționată în tabel, pacienții

trebuie trecuți pe cea mai apropiată doză de ropinirol comprimate cu eliberare prelungită menționată în tabel.

Ropinirol comprimate cu eliberare imediată Doza zilnică totală (mg)	Ropinirol 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 Ropinirol SaneXcel comprimate cu eliberare prelungită, doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic (vezi “Stabilirea treptată a dozei inițiale” și “Schema terapeutică” de mai sus).

Oprirea tratamentului sau întreruperea administrării dozei

Dacă tratamentul este întrerupt pentru o zi sau mai mult, trebuie luată în considerare reluarea tratamentului prin creșterea treptată a dozei de ropinirol comprimate cu eliberare imediată.

Dacă este necesară oprirea tratamentului cu ropinirol, aceasta trebuie făcută treptat prin scăderea dozei zilnice timp de o săptămână (vezi pct. 4.4).

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 pacienți cu boală renală în stadiu terminal (pacienții care efectuează ședințe de hemodializă) a demonstrat că în cazul acestor pacienți este necesară o ajustare a dozei astfel: doza inițială recomandată de Ropinirol SaneXcel este de 2 mg o dată pe zi. Creșterile ulterioare ale dozei trebuie să se bazeze pe tolerabilitate și eficacitate. Doza maximă recomandată de ropinirol la pacienții care fac în mod constant hemodializă este de 18 mg . Nu sunt necesare doze suplimentare după hemodializă (vezi pct. 5.2)..

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

Insuficiență hepatică

Utilizarea ropinirolului la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost studiată. Administrarea ropinirol la acești pacienți nu este recomandată.

Copii și adolescenți

Ropinirol SaneXcel 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 este scăzut cu aproximativ 15% la pacienții cu vârsta de 65 ani sau 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.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Ropinirol SaneXcel comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrate o dată pe zi, la aceeași oră în fiecare zi.

Ropinirol SaneXcel comprimatele cu eliberare prelungită trebuie înghițite întregi și nu trebuie mestecate, zdrobite sau divizate.

Comprimatele cu eliberare prelungită pot fi administrate cu sau fără alimente. O masă bogată în grăsimi poate dubla ASC și C_{\max} pentru unii pacienți (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.
- Insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min), fără hemodializă regulată.
- Insuficiență hepatică.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Somnolență și episoade de instalare bruscă a somnului

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 conștientizare din partea pacientului și fără semne de alarmă. 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 scăderea dozei sau oprirea tratamentului.

Tulburări psihiatrice sau psihotice

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

Tulburări de control al impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru dezvoltarea tulburărilor de control al impulsurilor. Pacienții și personalul care îi îngrijește trebuie informați că simptomele de comportament în tulburările de control al impulsurilor care includ dependența patologică de jocurile de noroc, hipersexualitate și creșterea libidoului, cheltuieli sau cumpărături compulsive, mâncat excesiv și mîncat compulsiv pot apărea la pacienții tratați cu agoniști ai dopaminei, inclusiv la ropinirol. Dacă apar astfel de simptome, trebuie luată în considerare reducerea dozei/întreruperea treptată a tratamentului.

Manie

Pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru a diagnostica instalarea maniei. Pacienții și personalul care îi îngrijește trebuie informați că simptomele maniei pot apărea cu sau fără simptomele tulburărilor de control al impulsurilor la pacienții tratați cu comprimate de Ropinirol SaneXcel. Dacă apar astfel de simptome, trebuie luată în considerare reducerea dozei/întreruperea treptată a tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign

Simptomele sugestive ale sindromului neuroleptic malign au fost raportate la întreruperea bruscă a terapiei dopaminergice. Prin urmare, se recomandă ca tratamentul să fie întrerupt treptat (vezi pct. 4.2).

Tranzit gastrointestinal rapid

Ropinirol SaneXcel comprimate cu eliberare prelungită eliberează substanța activă timp de 24 ore. Dacă tranzitul gastrointestinal este rapid, poate exista riscul eliberării incomplete a medicamentului și eliminarea de resturi de medicament în scaun.

Hipotensiune arterială

Din cauza riscului de hipotensiune arterială, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului, la pacienții cu boală cardiovasculară severă (în special insuficiență coronariană).

Sindromul de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminergic (DAWS)

S-au raportat DAWS în cazul utilizării agonștilor dopaminergici, inclusiv ropinirol (vezi pct. 4.8). Pentru a întrerupe tratamentul la pacienții cu boala Parkinson, doza de ropinirol trebuie redusă treptat (vezi pct. 4.2). Date limitate sugerează că pacienții cu tulburări de control al impulsurilor și cei care primesc doze zilnice mari și/sau doze cumulative mari de agonști dopaminergici pot prezenta un risc crescut de a dezvolta DAWS. Simptomele de sevraj pot include apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere, și nu răspund la levodopa. Înainte de reducerea treptată și de întreruperea tratamentului cu ropinirol, pacienții trebuie informați despre potențialele simptome de sevraj. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape în timpul reducerii treptate și al întreruperii tratamentului. În cazul simptomelor de sevraj severe și/sau persistente, se poate lua în considerare readministrarea temporară de ropinirol în cea mai mică doză eficace.

Halucinații:

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

Excipienți

Ropinirol SaneXcel 2 mg

Ropinirol SaneXcel 2 mg conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Ropinirol SaneXcel 4 mg

Ropinirol SaneXcel 4 mg conține galben amurg (E110), care poate cauza reacții alergice.

Aplicabil pentru toate concentrațiile

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat cu eliberare prelungită, adică este practic „fără sodiu”.

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 sulpiridă sau metoclopramid, pot diminua eficacitatea ropinirol și, prin urmare, utilizarea concomitentă a acestor medicamente trebuie evitată.

La pacienții tratați cu doze mari de estrogeni s-a observat concentrații plasmatice crescute de ropinirol. La pacienții care utilizează deja terapie de substituție hormonală (TSH), tratamentul cu ropinirol poate fi inițiat în mod obișnuit. Cu toate acestea, poate fi necesară ajustarea dozei de ropinirol, în concordanță cu răspunsul clinic, dacă TSH este oprită sau inițiată în timpul tratamentului cu ropinirol.

Ropinirolul este metabolizat în principal de izoenzima CYP1A2 din citocromul P450. Un studiu de farmacocinetică efectuat la pacienții cu boala Parkinson (cu comprimate filmate cu eliberare imediată în doză de 2 mg ropinirol de trei ori pe zi) a arătat că ciprofloxacina a crescut C_{max} și ASC pentru ropinirol cu 60% și respectiv 84%, cu un risc potențial de evenimente adverse. Prin urmare, la pacienții deja tratați cu ropinirol, poate fi necesară ajustarea dozei de ropinirol când medicamente cunoscute că inhibă izoenzima CYP1A2, de exemplu ciprofloxacina, enoxacina, cimetidină sau fluvoxamina, sunt introduse sau scoase din tratament.

Un studiu de interacțiune farmacocinetică, efectuat la pacienții cu boală Parkinson, între ropinirol (comprimate filmate cu eliberare imediată în doză de 2 mg de trei ori pe zi) și teofilină, un substrat al CYP1A2, nu a prezentat nicio modificare de farmacocinetică, nici pentru ropinirol, nici pentru teofilină.

Fumatul este cunoscut că induce metabolismul CYP1A2, prin urmare, dacă pacienții opresc fumatul sau încep să fumeze în timpul tratamentului cu ropinirol, poate fi necesară ajustarea dozei.

La pacienții care primesc combinația de antagoniști de vitamină K și ropinirol, au fost raportate cazuri cu valori instabile ale INR. Este necesară supravegherea clinică și biologică (a INR) crescută.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea ropinirol la femei gravide, concentrațiile de ropinirol pot crește treptat pe durata sarcinii (vezi pct. 5.2).

Studiile efectuate la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Deoarece riscul potențial pentru om nu este cunoscut, se recomandă ca ropinirolul să nu fie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul potențial pentru pacientă depășește riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Datele din literatură au arătat că ropinirol trece în lapte la femelele de șobolan în lactație. Nu se cunoaște dacă ropinirol și metabolizii acestuia sunt excretați în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat.

Ropinirolul nu trebuie utilizat la mamele care alăptează, deoarece poate inhiba lactația.

Fertilitatea

Nu există date privind efectele ropinirol asupra fertilității la om. În studiile de fertilitate la femelele de șobolan s-au observat efecte asupra implantării dar nu au fost observate efecte asupra fertilității la masculii de șobolan (vezi pct. 5.3).

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 narcolepsie (somn instalat brusc) trebuie informați să evite conducerea vehiculelor sau angajarea în activități în care afectarea vigilenței îi poate pune pe ei înșiși sau pe celelalte persoane în pericol de rănire gravă sau deces (de exemplu, folosirea utilajelor), până când astfel de episoade recurente și somnolența au dispărut (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate sunt prezentate mai jos clasificate pe aparate, sisteme și organe, în funcție de frecvență. Este menționat dacă aceste reacții adverse au fost raportate în studii clinice cu ropinirol în monoterapie sau terapie asociată la 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 la medicament au fost raportate fie în studiile clinice privind boala Parkinson cu ropinirol comprimate cu eliberare prelungită sau comprimate filmate cu eliberare imediată în doze de până la 24 mg/zi, fie în rapoartele după punerea pe piață.

	<u>Monoterapie</u>	<u>Terapie adjuvantă</u>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		
Cu frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate (inclusiv urticarie, angioedem, mâncărime, prurit)	
<i>Tulburări psihice</i>		
Frecvente	Halucinații	
		Stare de confuzie
Mai puțin frecvente	Reacții psihotice (altele decât halucinațiile), inclusiv delir, iluzii, paranoia.	
Cu frecvență necunoscută	Tulburări de control al impulsurilor: la pacienții tratați cu agonști ai dopaminei, inclusiv ropinirol (vezi pct. 4.4), pot apărea dependență patologică de jocuri de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitate, cheltuieli sau cumpărături compulsive, alimentație excesivă și alimentație compulsivă.	
	Manie (vezi pct 4.4)	
	Agresivitate *	
	Sindromul de dereglare a dopaminei	
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		
Foarte frecvente	Somnolență	Somnolență**
	Syncope	Diskinezie***
Frecvente	Amețeală (include vertij), narcolepsie (somn brusc instalat)	
Mai puțin frecvente	Somnolență excesivă diurnă	
<i>Tulburări vasculare</i>		
Frecvente		Hipotensiune arterială ortostatică, hipotensiune arterială
Mai puțin frecvente	Hipotensiune arterială ortostatică Hipotensiune arterială	
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		
Frecvente	sughit	
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		
Foarte frecvente	Greață	Greață****
Frecvente	Constipație, reflux acid la stomac	
	Vărsături, durere abdominală	
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		
Cu frecvență necunoscută	Reacții hepatice, în principal	valori serice crescute ale enzimelor hepatice
<i>Tulburări ale sistemului reproductiv și ale sânului</i>		
Cu frecvență necunoscută - <i>Erecție spontană a penisului</i>		
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		
Frecvente	Edeme periferice	
	Edeme ale picioarelor	
Cu frecvență necunoscută	Sindrom de întrerupere agonist dopaminic (include apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirație și durere)****.	

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

** Somnolența a fost raportată foarte frecvent în studiile clinice privind tratamentul asociat cu comprimate filmate cu eliberare imediată și frecvent în studiile clinice privind tratamentul asociat cu comprimate cu eliberare prelungită.

*** La pacienți cu boală Parkinson avansată poate apărea diskinezie în timpul titrării inițiale a dozei

de ropinirol. În studiile clinice s-a demonstrat că reducerea dozei de levodopa poate ameliora diskinezia (vezi pct. 4.2).

****Greața a fost raportată foarte frecvent în studiile clinice privind terapia asociată cu comprimate filmate cu eliberare imediată și frecvent în studii clinice privind terapia asociată cu comprimate cu eliberare prelungită.

***** Reacții adverse non-motorii pot apărea la reducerea treptată sau întreruperea administrării agoniștilor dopaminergici, care include ropinirol (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Profioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro.

Website: www.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 metoclopramidul.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agoniști dopaminergici, codul ATC: N04BC04.

Mecanism de acțiune

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

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

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

Eficacitate și siguranță clinică

Un studiu dublu-orb, încrucișat cu trei perioade, în monoterapie, cu durata de 36 săptămâni, care a inclus 161 de pacienți cu boală Parkinson în fază incipientă, a demonstrat non-inferioritatea ropinirol comprimate cu eliberare prelungită față de ropinirol comprimate filmate cu eliberare imediată, privind criteriul final principal de evaluare, care a constat în diferența între valoarea scorului motor în urma tratamentului evaluat pe baza UPRDS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Scala unificată a de evaluare a bolii Parkinson) față de tratamentul inițial (a fost definită o limită de non-inferioritate de 3 puncte pe baza scorului motor UPRDS). Media ajustată a diferenței dintre ropinirol comprimate cu eliberare prelungită și ropinirol comprimate filmate 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 în ziua următoare 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 dozei au fost creșteri cu un nivel de doză. Pentru niciun pacient nu a fost necesară scăderea dozei).

Un studiu dublu-orb, placebo controlat, cu o durată de 24 săptămâni, cu grupuri de studiu paralele, cu ropinirol comprimate cu eliberare prelungită administrate la pacienți cu boală Parkinson a căror boală

nu a fost optim controlată cu levodopa, a demonstrat o superioritate clinică relevantă și semnificativă statistic comparativ cu placebo privind criteriul final principal de evaluare în 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 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 a timpului total de veghe "on" fără tulburări diskinetice +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 diskinetice, provenind fie din datele de jurnal, fie din punctele de pe scala UPDRS.

Studiu privind efectul ropinirolului asupra repolarizării cardiace

Un studiu aprofundat pentru evaluarea segmentului QT 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 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 ropinirol la doze mai mari nu a fost evaluat sistematic.

Datele clinice disponibile dintr-un studiu aprofundat cu privire la intervalul QT nu indică risc de sindrom QT prelungit la doze zilnice de ropinirol de până la 4 mg/zi. Un risc de sindrom QT prelungit nu poate fi exclus deoarece nu s-a efectuat un studiu aprofundat de evaluare a intervalului QT cu doze de ropinirol de până la 24 mg pe zi.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Biodisponibilitatea ropinirol este de aproximativ 50% (36-57%). După administrare orală de ropinirol comprimate cu eliberare prelungită, concentrațiile plasmatice de ropinirol cresc lent, C_{max} fiind atinsă după un timp median 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 comprimate cu eliberare prelungită, o masă bogată în grăsimi a crescut expunerea sistemică la ropinirol, evidențiată printr-o creștere medie a ASC cu 20% și o creștere medie a C_{max} cu 44%. T_{max} a fost întârziat cu 3,0 ore. Oricum, este puțin probabil ca aceste modificări să fie semnificative clinic (de exemplu, incidență crescută a reacțiilor adverse) .

Expunerea sistemică la ropinirol, la aceeași doză zilnică, este comparabilă pentru ropinirol comprimate cu eliberare prelungită și ropinirol comprimate filmate cu eliberare imediată.

Distribuție

Ropinirolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție mică (10-40%). Având o lipofilie mare, ropinirol prezintă un volum mare de distribuție (aproximativ 7 l/kg).

Metabolizare

Ropinirolul este metabolizat în principal prin intermediul izoenzimei CYP1A2 iar metaboliții săi sunt excretați în principal prin urină. Metabolitul principal este de cel puțin 100 de ori mai puțin potent decât ropinirol în modele animale pentru studiul funcției dopaminergice.

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 ropinirol după administrarea orală de doze unice și de doze repetate. A fost observată o mare variabilitate interindividuală a parametrilor farmacocinetici. După administrarea de ropinirol 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 ropinirol 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 ropinirol este redus cu aproximativ 30%. Clearance-ul oral pentru metaboliții 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

Se preconizează că modificările fiziologice din timpul sarcinii (inclusiv scăderea activității CYP1A2) vor crește treptat expunerea sistemică maternă la ropinirol (vezi și pct. 4.6).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea reproductivă

În studiile de fertilitate la femele de șobolan, s-au observat efecte asupra implantării din cauza efectului ropinirol de scădere a prolactinei. Trebuie remarcat faptul că prolactina nu este esențială pentru implantare la om.

Administrarea de ropinirol la femele de șobolan gestante în doze toxice pentru mamă a dus la scăderea greutatei corporale fetale la 60 mg/kg/zi (aproximativ de două ori mai mare decât ASC la doza maximă recomandată la om [DMRO]), creșterea mortalității fetale la 90 mg/kg/zi (ASC medie la șobolani este de aproximativ 3 ori mai mare decât ASC pentru DMRO) și malformațiile degetelor la 150 mg/kg/zi (aproximativ de 5 ori mai mare decât ASC pentru DMRO). Nu au existat efecte teratogene la șobolan la 120 mg/kg/zi (aproximativ de 4 ori mai mare decât ASC pentru DMRO), și nu s-a observat nicio indicație a unui efect în timpul organogenezei la iepure atunci când a fost administrat singur la 20 mg/kg (de 9,5 ori mai mare decât C_{max} medie la om pentru DMRO). Cu toate acestea, ropinirol în doză de 10 mg/kg (de 4,8 ori C_{max} medie la om pentru DMRO) administrat la iepuri în combinație cu L-dopa orală a produs o incidență și o severitate mai mare a malformațiilor degetelor decât L-dopa administrată singură.

Toxicologie

Profilul toxicologic este determinat, în principal, de acțiunea farmacologică a ropinirol: modificări de comportament, hipoprolactinemie, scăderea tensiunii arteriale și frecvenței cardiace, ptoză și salivatie. Doar la șobolanul albinos a fost observată degenerarea retinei într-un studiu pe durată lungă, la cea mai mare doză (50 mg/kg/zi), probabil în asocieră cu expunerea 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 niciun 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. Concentrația inhibitorie medie IC_{50} este de 5 ori mai mare decât concentrația plasmatică maximă anticipată la pacienții tratați cu cea mai mare doză recomandată (24 mg/pezi), vezi pct.5.1.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Copolimer amoniu-metacrilat, Tip B
Hipromeloză
Laurilsulfat de sodiu(E487)
Copovidonă
Stearat de magneziu

Film de acoperire:

Ropinirol SaneXcel 2 mg :

Lactoză monohidrat
Hipromeloză
Dioxid de titan (E 171)
Triacetină
Oxid roșu de fer (E172)

Ropinirol SaneXcel 4 mg

Dioxid de titan (E 171)
Hipromeloză
Macrogol 400
Lac de aluminiu Carmin indigo (E132)
Lac de aluminiu Galben amurg (E110)

Ropinirol SaneXcel 8 mg

Dioxid de titan (E 171)
Hipromeloză
Macrogol 400
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid negru de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ropinirol SaneXcel este disponibil în blistere albe opace din PVC/PCTFE-Aluminiu .

Măsuri de ambalaj: 7, 21, 28, 30, 42, 84, 90, 100 comprimate cu eliberare prelungită

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

J.J. Bishop Health a.s.
Rybná 682/14
110 00 Prague 1
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16343/2025/01-08
16344/2025/01-08
16345/2025/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Noiembrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2025