RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Requip LP 2 mg comprimidos de libertação prolongada
Requip LP 4 mg comprimidos de libertação prolongada
Requip LP 8 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Requip LP 2 mg comprimidos de libertação prolongada
Cada comprimido de libertação prolongada contém 2 mg de ropinirol (sob a forma de cloridrato).
Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido contém 44,0 mg de lactose

Requip LP 4 mg comprimidos de libertação prolongada
Cada comprimido de libertação prolongada contém 4 mg de ropinirol (sob a forma de cloridrato).
Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido contém 41,8 mg de lactose, 1,24 mg de amarelo-sol FCF (E110)

Requip LP 8 mg comprimidos de libertação prolongada
Cada comprimido de libertação prolongada contém 8 mg de ropinirol (sob a forma de cloridrato).
Excipiente com efeito conhecido
Cada comprimido contém 37,5 mg de lactose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

Requip LP 2 mg comprimidos de libertação prolongada:
Cor rosa, forma de cápsula, revestidos por película, com marcação "GS" numa face e "3V2" na outra face.
Requip LP 4 mg comprimidos de libertação prolongada:
Cor castanho clara, forma de cápsula, revestidos por película, com marcação "GS" numa face e "WXG" na outra face.
Requip LP 8 mg comprimidos de libertação prolongada:
Cor vermelha, forma de cápsula, revestidos por película, com marcação "GS" numa face e "5CC" na outra face.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da doença de Parkinson nas seguintes situações:
- tratamento inicial em monoterapia, com o objetivo de atrasar a introdução de levodopa
- associado à levodopa, no decurso da doença, quando ocorre deterioração de fim de dose no efeito da levodopa ou este se torna inconsistente e surgem flutuações no efeito terapêutico (flutuações do tipo "fim de dose" ou "on-off").

4.2 Posologia e modo de administração

Via oral.

Adultos
Recomenda-se a titulação individual da dose relativamente à eficácia e tolerabilidade. Requip LP comprimidos de libertação prolongada devem ser administrados uma vez por dia à mesma hora em cada dia. Os comprimidos de libertação prolongada podem ser tomados com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

Requip LP comprimidos de libertação prolongada deverão ser engolidos inteiros e não deverão ser mastigados, esmagados ou divididos.

Titulação inicial
A dose inicial de ropinirol comprimidos de libertação prolongada é de 2 mg uma vez por dia durante a primeira semana; esta dose deve ser aumentada para 4 mg uma vez por dia a partir da segunda semana de tratamento. A resposta terapêutica pode ser observada com uma dose de 4 mg uma vez por dia de ropinirol comprimidos de libertação prolongada.

Os doentes que iniciem o tratamento com uma dose de 2 mg/dia de ropinirol comprimidos de libertação prolongada e que sofram efeitos secundários que não consigam tolerar, poderão beneficiar com a substituição do tratamento por ropinirol comprimidos revestidos por película (libertação imediata) numa dose diária inferior, dividida em três doses iguais.

Regime terapêutico
Os doentes deverão ser mantidos com a menor dose de ropinirol comprimidos de libertação prolongada suficiente para atingir o controlo sintomático.

Caso não seja atingido ou mantido o controlo sintomático suficiente com uma dose de 4 mg uma vez por dia de ropinirol comprimidos de libertação prolongada, a dose diária poderá ser aumentada em 2 mg em intervalos semanais ou superiores até uma dose de 8 mg uma vez por dia de ropinirol comprimidos de libertação prolongada.

Caso não seja ainda atingido ou mantido o controlo sintomático suficiente com uma dose de 8 mg uma vez por dia de ropinirol comprimidos de libertação prolongada, a dose diária poderá ser aumentada em 2 mg a 4 mg em intervalos de duas semanas ou superiores. A dose diária máxima de ropinirol comprimidos de libertação prolongada é de 24 mg.

É recomendada a prescrição do mínimo número de comprimidos de libertação prolongada de ropinirol necessários para atingir a dose requerida, utilizando as dosagens mais elevadas de ropinirol comprimidos de libertação prolongada.
Caso o tratamento seja interrompido por um dia ou mais, deverá ser considerada a reiniciação por titulação da dose (ver acima).

Quando Requip LP comprimidos de libertação prolongada é administrado em terapêutica de associação com levodopa, pode ser reduzida gradualmente a dose de levodopa dependendo da resposta clínica. Nos ensaios clínicos, a dose de levodopa foi reduzida gradualmente em cerca de 30% nos doentes tratados com Requip LP comprimidos de libertação prolongada em terapêutica de associação. Em doentes com doença de Parkinson avançada, tratados com Requip LP comprimidos de libertação prolongada em associação com levodopa, poderão ocorrer discinesias durante a titulação inicial de Requip LP comprimidos de libertação prolongada. Durante os ensaios clínicos foi demonstrado que uma redução na dose de levodopa pode tornar as discinesias mais toleráveis (ver secção 4.8).

Ao transferir o tratamento com outros agonistas dopaminérgicos para ropinirol, devem seguir-se as recomendações do Titular da Autorização de Introdução no Mercado sobre a suspensão do tratamento antes de se iniciar ropinirol.

Tal como com outros agonistas da dopamina, é necessário descontinuar o tratamento com ropinirol gradualmente, reduzindo a dose diária durante um período de uma semana (ver secção 4.4).

Passagem de ropinirol comprimidos revestidos por película (libertação imediata) para Requip LP comprimidos de libertação prolongada
Os doentes poderão passar de ropinirol comprimidos revestidos por película (libertação imediata) para Requip LP comprimidos de libertação prolongada de um dia para o outro. A dose de Requip LP comprimidos de libertação prolongada deverá ser baseada na dose diária total de ropinirol comprimidos revestidos por película (libertação imediata) que o doente estava a tomar. A tabela seguinte mostra a dose recomendada de Requip LP comprimidos de libertação prolongada para os doentes que passem de ropinirol comprimidos revestidos por película (libertação imediata):

Passagem de ropinirol comprimidos revestidos por película (libertação imediata) para Requip LP comprimidos de libertação prolongada

Dose diária total (mg) de ropinirol comprimidos revestidos por película (libertação imediata)	Dose diária total (mg) de Requip LP comprimidos de libertação prolongada
0,75 – 2,25	2
3 – 4,5	4
6	6
7,5 – 9	8
12	12
15 – 18	16
21	20
24	24

Após a passagem para Requip LP comprimidos de libertação prolongada, a dose pode ser ajustada dependendo da resposta terapêutica (ver acima "Titulação inicial" e "Regime terapêutico").

Crianças e adolescentes
Requip LP comprimidos de libertação prolongada não é recomendado em crianças com idade inferior a 18 anos devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Idosos
Em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, a depuração do ropinirol é menor em cerca de 15%. Apesar do ajuste de dose não ser necessário, a dose de ropinirol deve ser titulada individualmente, com monitorização cuidadosa da tolerabilidade, até resposta clínica ótima. Em doentes com idade igual ou superior a 75 anos, poderá ser considerada uma titulação mais lenta durante o início do tratamento.

Compromisso renal
Em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina entre 30 e 50 mL/min) não se observou alteração na depuração de ropinirol, indicando que não é necessário efetuar-se qualquer ajuste de dose nesta população.

Um estudo sobre o uso de ropinirol em doentes com doença renal terminal (doentes em hemodiálise) demonstrou que é necessário o ajuste de dose nestes doentes, como descrito de seguida: a dose inicial recomendada de Requip LP é de 2 mg uma vez por dia. Além disso, os aumentos de dose devem ser baseados na tolerabilidade e eficácia. A dose máxima recomendada de Requip LP é de 18 mg/dia em doentes submetidos a hemodiálise regular. Após a hemodiálise não são necessárias doses suplementares (ver secção 5.2).

Não foi estudado o uso de ropinirol em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 mL/min) sem hemodiálise regular.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Compromisso renal grave (depuração da creatinina <30 mL/min) sem hemodiálise regular.
- Compromisso hepático.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Sonolência e episódios de adormecimento súbito
O ropinirol tem sido associado a sonolência e episódios de adormecimento súbito, particularmente em doentes com doença de Parkinson. Tem sido notificado adormecimento súbito durante atividades diárias, em alguns casos sem consciencialização ou sinais de alerta prévios (ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados e advertidos para executarem com precaução tarefas como conduzir e operar máquinas durante o tratamento com ropinirol. Os doentes que sofreram sonolência e/ou um episódio de adormecimento súbito devem evitar conduzir ou operar máquinas. Além disso, poderá ser considerada a redução da dose ou suspensão da terapêutica.

Perturbações psiquiátricas ou psicóticas
Os doentes com perturbações psiquiátricas ou psicóticas major, ou com história destas perturbações, não deverão ser tratados com agonistas dopaminérgicos a não ser que os potenciais benefícios sejam superiores aos riscos.

Perturbação do controlo dos impulsos
Os doentes devem ser regularmente monitorizados relativamente ao desenvolvimento de perturbações do controlo dos impulsos. Os doentes e os seus prestadores de cuidados devem estar cientes que podem ocorrer sintomas comportamentais de perturbações do controlo dos impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras ou gastos compulsivos, compulsão alimentar periódica ou ingestão compulsiva de alimentos, em doentes a tomar agonistas dopaminérgicos incluindo Requip LP. Deverá ser considerada a redução da dose ou uma suspensão gradual do tratamento caso estes sintomas se desenvolvam.

Mania
Os doentes devem ser regularmente monitorizados relativamente ao desenvolvimento de mania. Os doentes e os seus prestadores de cuidados devem estar cientes que podem ocorrer sintomas de mania com ou sem sintomas de perturbação do controlo dos impulsos em doentes tratados com Requip LP. Deverá ser considerada uma redução da dose ou uma suspensão gradual do tratamento caso estes sintomas se desenvolvam.

Síndrome neuroléptica maligna
Têm sido notificados sintomas sugestivos de síndrome neuroléptica maligna com a descontinuação abrupta de terapêutica dopaminérgica. Por essa razão, é recomendado reduzir o tratamento gradualmente (ver secção 4.2).

Trânsito grastrointestinal rápido
Os comprimidos de Requip LP foram concebidos para libertar medicação ao longo de um período de 24 horas. Se ocorrer trânsito gastrointestinal rápido, pode existir risco de libertação incompleta da medicação e de resíduos da medicação serem passados para as fezes.

Hipotensão
Devido ao risco de hipotensão, recomenda-se a monitorização da tensão arterial, particularmente no início do tratamento, em doentes com doença cardiovascular grave (em particular insuficiência coronária).

Síndrome de privação de agonista da dopamina (SPAD)
Foi notificada SPAD com agonistas da dopamina, incluindo ropinirol (ver secção 4.8). Para descontinuar o tratamento em doentes com doença de Parkinson, o ropinirol deve ser reduzido gradualmente (ver secção 4.2). Dados limitados sugerem que doentes com perturbações do controlo dos impulsos e aqueles que recebem dose diária elevada e/ou doses cumulativas elevadas de agonistas da dopamina podem estar em risco mais elevado de desenvolver SPAD. Os sintomas de privação podem incluir apatia, ansiedade, depressão, fadiga, sudação e dor e a ausência de resposta à levodopa. Antes de reduzir gradualmente e descontinuar ropinirol, os doentes devem ser informados dos potenciais sintomas de privação. Os doentes devem ser monitorizados de perto durante a redução e descontinuação. Em caso de agravamento e/ou persistência dos sintomas de privação, deve ser considerada a re-administração temporária de ropinirol na dose efetiva mais baixa.

Alucinações
As alucinações são conhecidas como um efeito adverso do tratamento com agonistas da dopamina e levodopa. Os doentes devem ser informados de que podem ocorrer alucinações.

Excipientes

Lactose
Este medicamento contém lactose.
Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Corante amarelo-sol
Requip LP 4 mg comprimidos de libertação prolongada contém o corante azo amarelo-sol FCF (E110) que poderá causar reações alérgicas.

Sódio
Cada comprimido de libertação prolongada de Requip LP (2, 4 e 8 mg) contém menos de 1mmol de sódio (23mg) por comprimidos, ou seja, é praticamente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se observou qualquer interação farmacocinética entre o ropinirol e a levodopa ou a domperidona, que justificasse o ajuste da dose de qualquer um dos fármacos.

Uma vez que os neurolépticos e outros antagonistas da dopamina com ação central, tais como a sulpirida ou a metoclopramida, podem diminuir a eficácia do ropinirol, o seu uso concomitante deverá ser evitado.

Observou-se um aumento das concentrações plasmáticas de ropinirol em doentes tratados com doses elevadas de estrogénios. O tratamento com ropinirol pode iniciar-se como habitualmente, em doentes já medicados com terapêutica hormonal de substituição (THS). Contudo, poderá ser necessário ajustar a dose de ropinirol, de acordo com a resposta clínica do doente, caso este inicie ou interrompa a THS durante o tratamento com ropinirol.

O ropinirol é metabolizado principalmente pela isoenzima CYP1A2 do citocromo P450. Um estudo farmacocinético (com uma dose de 2 mg de ropinirol comprimidos revestidos por película (libertação imediata), três vezes por dia) em doentes com doença de Parkinson, revelou que a ciprofloxacina provoca um aumento da Cmax e da AUC do ropinirol de 60% e 84% respetivamente, com um risco potencial de acontecimentos adversos. Por isso, em doentes em tratamento com ropinirol, poderá ser necessário ajustar a dose quando forem introduzidos ou retirados fármacos que se sabe inibirem a enzima CYP1A2, como por exemplo ciprofloxacina, enoxacina ou fluvoxamina.

Num estudo realizado em doentes parkinsónicos, sobre a interação farmacocinética entre o ropinirol (numa dose de 2 mg de ropinirol comprimidos revestidos por película (libertação imediata), três vezes por dia) e a teofilina, um substrato da CYP1A2, não se observaram quaisquer alterações na farmacocinética do ropinirol ou da teofilina.

Sabe-se que o tabagismo pode induzir o metabolismo da CYP1A2, pelo que poderá ser necessário um ajuste da dose caso os doentes parem ou comecem a fumar durante o tratamento com ropinirol.

Foram notificados casos de desequilíbrio do INR em doentes a receber a combinação de antagonistas da vitamina K e ropinirol. Justifica-se o aumento da vigilância clínica e biológica (INR).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez
Não existem dados adequados quanto ao uso de ropinirol em mulheres grávidas. As concentrações de ropinirol podem aumentar gradualmente durante a gravidez (ver secção 5.2).

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Uma vez que o potencial risco para o ser humano é desconhecido, recomenda-se que o ropinirol não seja utilizado durante a gravidez, exceto se o benefício potencial para a doente seja superior ao risco potencial para o feto.

Amamentação
Foi demonstrada a transferência de material relacionado com o ropinirol para o leite de ratos fêmea lactantes. É desconhecido se o ropinirol e os seus metabolitos são excretados no leite humano. O risco para os lactentes não pode ser excluído. O ropinirol pode inibir o aleitamento, pelo que não deverá ser utilizado em mulheres a amamentar.

Fertilidade
Não existem dados sobre os efeitos de ropinirol na fertilidade humana. Foram observados efeitos na implantação em estudos de fertilidade feminina em ratos, mas não foram observados efeitos na fertilidade masculina (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Doentes em tratamento com ropinirol e que apresentem alucinações, sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito devem ser informados de forma a evitar conduzir ou realizar atividades onde a vigilância insuficiente poderá colocá-los, e aos outros, em risco de lesões graves ou morte (p. ex. operar máquinas) até que os episódios recorrentes e sonolência se resolvam (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis notificados de seguida estão classificados por sistemas de órgãos e frequência. Está indicado se os efeitos indesejáveis foram notificados nos ensaios clínicos em monoterapia ou em terapêutica de associação com levodopa.

As frequências são definidas como: muito frequentes (≥1/10), frequentes (≥1/100 a <1/10); pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100), raros (≥1/10.000 a <1/1.000), muito raros (<1/10.000), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

As seguintes reações adversas medicamentosas foram notificadas nos ensaios clínicos da doença de Parkinson com Requip LP comprimidos de libertação prolongada ou comprimidos revestidos por película (libertação imediata) em doses até 24 mg/dia ou a partir de notificações pós-comercialização:

	Em monoterapia	Em terapêutica de associação
Doenças do sistema imunitário		
Desconhecido	Reações de hipersensibilidade (incluindo urticária, angioedema, erupção cutânea, prurido).	
Perturbações do foro psiquiátrico		
Frequentes	Alucinações	
		Confusão mental
Pouco frequentes	Reações psicóticas (para além de alucinações) incluindo delírio, ilusão, paranoia	
Desconhecido	Perturbações do controlo dos impulsos: jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras ou gastos compulsivos, compulsão alimentar periódica ou ingestão compulsiva de alimentos em doentes em tratamento com agonistas dopaminérgicos incluindo Requip LP (ver secção 4.4)	
	Mania (ver secção 4.4)	
	Agressividade*	
	Síndrome de desregulação da dopamina	
Doenças do sistema nervoso		
Muito frequentes	Sonolência	Sonolência**
	Síncope	Discinésia***
Frequentes	Tonturas (incluindo vertigens), adormecimento súbito	
Pouco frequentes	Sonolência diurna excessiva	
Vasculopatias		
Frequentes		Hipotensão ortostática, hipotensão
Pouco frequentes	Hipotensão ortostática, hipotensão	

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Pouco frequentes	Soluços	
Doenças gastrointestinais		
Muito frequentes	Náuseas	Náuseas****
Frequentes	Obstipação, azia	
	Vómitos, dor abdominal	
Afeções hepatobiliares		
Desconhecido	Reações hepáticas, principalmente aumento das enzimas hepáticas	
Doenças dos orgãos genitais e da mama		
Desconhecido	Ereção espontânea do pénis	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Frequentes	Edema periférico	
	Edema dos membros inferiores	
Desconhecido	Síndrome de privação de agonista da dopamina (incluindo apatia, ansiedade, depressão, fadiga, sudação e dor)*****	

*A agressividade tem sido associada a reações psicóticas assim como a sintomas compulsivos.
** Foi notificada sonolência muito frequentemente nos ensaios clínicos de libertação imediata em terapêutica de associação, e frequentemente em ensaios clínicos de libertação prolongada em terapêutica de associação.
*** Em doentes com doença de Parkinson avançada, as discinesias podem ocorrer durante a titulação inicial de ropinirol. Nos ensaios clínicos foi demonstrado que uma redução da dose de levodopa pode melhorar a discinesia (ver secção 4.2).
****Foram notificadas muito frequentemente náuseas nos ensaios clínicos de libertação imediata em terapêutica de associação, e frequentemente em ensaios clínicos de libertação prolongada em terapêutica de associação.
***** Podem ocorrer efeitos adversos não-motores ao reduzir gradualmente ou descontinuar agonistas da dopamina, incluindo o ropinirol (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas
A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem com ropinirol estão relacionados com a sua atividade dopaminérgica. Estes sintomas podem ser minimizados com terapêutica adequada com antagonistas da dopamina tais como neurolépticos ou metoclopramida.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.5.2 Sistema Nervoso Central. Antiparkinsónicos. Dopaminomiméticos, código ATC: N04BC04.

Mecanismo de ação
O ropinirol é um agonista dopaminérgico D2/D3 do tipo não-ergolínico que estimula os recetores dopaminérgicos do núcleo estriado.

O ropinirol melhora a deficiência em dopamina que caracteriza a doença de Parkinson, por estimulação dos recetores dopaminérgicos do núcleo estriado.
O ropinirol atua ao nível do hipotálamo e da glândula pituitária inibindo a secreção de prolactina.

Eficácia clínica
Um estudo cruzado com três períodos, em dupla ocultação e duração de 36 semanas, em 161 doentes com doença de Parkinson em fase inicial, demonstrou que Requip LP comprimidos de libertação prolongada foi não-inferior a Requip comprimidos revestidos por película (libertação imediata) no objetivo primário do estudo, a diferença do tratamento na alteração a partir dos valores basais na pontuação motora da Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (foi definida uma margem de não-inferioridade de 3 pontos na pontuação motora da escala UPDRS). A diferença média ajustada entre Requip LP comprimidos de libertação prolongada e Requip comprimidos revestidos por película (libertação imediata) no objetivo do estudo foi de -0,7 pontos (IC 95%: [-1,51, 0,10], p=0,0842).

Após a passagem, de um dia para o outro, para uma dose semelhante da formulação alternativa dos comprimidos, não se verificaram diferenças no perfil de acontecimentos adversos e menos de 3% dos doentes necessitaram de ajustes da dose (todos os ajustes de dose foram aumentos de um nível de dose. Nenhum doente necessitou de diminuição da dose).

Um estudo de grupo paralelo, controlado com placebo, em dupla ocultação e com duração de 24 semanas com Requip LP comprimidos de libertação prolongada em doentes com doença de Parkinson que não estavam devidamente controlados com levodopa, demonstrou uma superioridade clinicamente relevante e estatisticamente significativa relativamente ao placebo no que respeita ao objetivo primário, alteração a partir dos valores basais do tempo em vigília "off" (diferença média ajustada do tratamento -1,7 horas (IC 95%: [-2,34, -1,09], p<0,0001). Estes resultados são

suportados pelos parâmetros secundários de eficácia relativos à alteração a partir dos valores basais do tempo total em vigília "on" (+1,7 horas (IC 95%: [1,06, 2,33], p<0,0001) e tempo total em vigília "on" sem discinesias incómodas (+1,5 horas (IC 95%: [0,85, 2,13], p<0,0001). É importante referir que não houve indicação de aumento a partir dos valores basais do tempo em vigília "on" com discinesias incómodas tanto nos dados do cartão diário como nos items da UPDRS.

Estudo do efeito do ropinirol sobre a repolarização cardíaca
Um estudo QT completo conduzido em homens e mulheres voluntários saudáveis que receberam doses de 0,5, 1, 2, e 4 mg de ropinirol comprimidos revestidos por película (libertação imediata) uma vez por dia, mostrou um incremento máximo da duração do intervalo QT, na dose de 1 mg, de 3,46 milisegundos (estimativa pontual) comparativamente ao placebo. O limite superior do intervalo de confiança de 95% para o maior efeito médio foi menos de 7,5 milisegundos. O efeito do ropinirol em doses mais elevadas não foi avaliado de forma sistemática. Os dados clínicos disponíveis de um estudo QT completo não indicaram um risco de prolongamento QT em doses de ropinirol até 4 mg/dia. Não poderá ser excluído o risco de prolongamento do intervalo QT uma vez que não foi realizado um estudo QT completo com doses até 24 mg/dia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
A biodisponibilidade do ropinirol é de aproximadamente 50% (36-57%). Após administração oral de ropinirol comprimidos de libertação prolongada as concentrações plasmáticas aumentam lentamente, com um tempo médio para Cmax atingido geralmente entre 6 a 10 horas.

Num estudo em estadio estacionário com 25 doentes com doença de Parkinson tratados com 12 mg de ropinirol comprimidos de libertação prolongada uma vez por dia, uma refeição rica em gordura aumentou a exposição sistémica ao ropinirol conforme demonstrado pelo aumento médio de 20% na AUC e um aumento médio de 44% na Cmax. A Tmax foi atrasada em 3 horas. No entanto, é improvável que estas alterações tenham significado clínico (por ex.: aumento da incidência de efeitos adversos).

A exposição sistémica ao ropinirol, com base na mesma dose diária, é comparável para o ropinirol comprimidos de libertação prolongada e ropinirol comprimidos revestidos por película (libertação imediata).

Distribuição
A ligação do ropinirol às proteínas plasmáticas é baixa (10-40%). Devido à sua elevada lipofilia, o ropinirol apresenta um grande volume de distribuição (aproximadamente 7 l/kg).

Biotransformação
O ropinirol é fundamentalmente eliminado pelo metabolismo do CYP1A2 e os seus metabolitos são principalmente excretados na urina. Estudos da função dopaminérgica em modelos animais demonstraram que o principal metabolito é pelo menos 100 vezes menos potente que o ropinirol.

Eliminação
O ropinirol é eliminado da circulação sistémica com uma semivida de eliminação média de cerca de 6 horas. O aumento da exposição sistémica (Cmax e AUC) ao ropinirol é aproximadamente proporcional ao longo do intervalo de doses terapêuticas. Não se observou alteração na depuração oral de ropinirol após administração oral única ou repetida. Detetou-se uma grande variabilidade interindividual dos parâmetros farmacocinéticos. Após administração em estado estacionário de ropinirol comprimidos de libertação prolongada, a variabilidade interindividual da Cmax foi de 30% a 55% e para a AUC foi de 40% a 70%.

Compromisso Renal
Não se observou alteração na farmacocinética do ropinirol em doentes com doença de Parkinson com compromisso renal ligeiro a moderado.

Em doentes com doença renal em estado terminal submetidos a hemodiálise regular, a depuração oral de ropinirol é reduzida em cerca de 30%. A depuração oral dos metabolitos SKF-104557 e SKF-89124 é também reduzida em cerca de 80% e 60%, respetivamente. Assim, a dose máxima recomendada é limitada a 18 mg/dia nestes doentes com doença de Parkinson (ver secção 4.2).

Gravidez
Prevê-se que as alterações fisiológicas durante a gravidez (incluindo a diminuição da atividade da CYP1A2) conduzam gradualmente a um aumento da exposição sistémica materna ao ropinirol (ver também secção 4.6).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade reprodutiva
Foram observados efeitos na implantação devido ao efeito de diminuição da prolactina de ropinirol em estudos de fertilidade em ratos fêmea. De referir que a prolactina não é essencial para a implantação em humanos.

A administração de ropinirol em doses tóxicas para ratos fêmea grávidas, provocou uma diminuição do peso corporal do feto com doses de 60 mg/kg/dia (AUC média em ratos aproximadamente 2 vezes a AUC mais elevada com a Dose Máxima Recomendada para Humanos), aumento da mortalidade fetal com doses de 90 mg/kg/dia (aproximadamente 3 vezes a AUC mais elevada com a Dose Máxima Recomendada para Humanos) e malformações digitais com doses de 150 mg/kg/dia (aproximadamente 5 vezes a AUC mais elevada com a Dose Máxima Recomendada para Humanos). Não ocorreram efeitos teratogénicos no rato com a dose de 120 mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes a AUC mais elevada com a Dose Máxima Recomendada para Humanos) e não houve indicação de efeitos durante a organogénese no coelho quando foi administrado em monoterapia com a dose de 20 mg/kg (9,5 vezes a Cmax média no humano com a Dose Máxima Recomendada para Humanos). Contudo, o ropinirol com uma dose de 10 mg/kg (4,8 vezes a Cmax média no humano com a Dose Máxima Recomendada para Humanos) administrado em coelhos em associação com L-dopa por via oral resultou numa incidência e gravidade superiores de malformações digitais do que a L-dopa em monoterapia.

Toxicologia
O perfil toxicológico é determinado principalmente pela atividade farmacológica do ropinirol: alterações do comportamento, hipoprolactinemia, diminuição da tensão arterial e frequência cardíaca, ptose e salivação. Apenas no rato albino, foi observada

degenerescência da retina num estudo a longo prazo, na dose máxima testada (50 mg/kg/dia), e foi provavelmente associada com o aumento da exposição à luz.

Genotoxicidade
Não se observou genotoxicidade na bateria de testes in vitro e in vivo habituais.

Carcinogenicidade
Nos estudos realizados com duração de 2 anos em ratos e ratinhos com doses até 50 mg/kg/dia não se observou evidência de qualquer efeito carcinogénico no ratinho. No rato, as únicas lesões observadas e relacionadas com o ropinirol foram hiperplasia das células de Leydig e adenoma testicular, resultantes do efeito hipoprolactinémico do ropinirol. Estas lesões são consideradas como um fenómeno específico da espécie e não constituem um risco relativamente à utilização clínica de ropinirol.

Farmacologia de segurança
Estudos in vitro mostraram que o ropinirol inibe as correntes mediadas por hERG. A CI50 é 5 vezes mais elevada que a concentração plasmática máxima esperada em doentes tratados com a mais elevada dose recomendada (24 mg/dia), ver secção 5.1.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido de libertação prolongada: Hipromelose, óleo de rícino hidrogenado, carmelose sódica, povidona (K29-32), maltodextrina, estearato de magnésio, lactose monohidratada, sílica coloidal anidra, manitol (E421), óxido de ferro amarelo (E172), dibehenato de glicerol.

Requip LP 2 mg comprimidos de libertação prolongada:
Revestimento: OPADRY rosa OY-S-24900 (hipromelose, óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171), macrogol 400, óxido de ferro vermelho (E172)).

Requip LP 4 mg comprimidos de libertação prolongada:
Revestimento: OPADRY castanho claro OY-27207 (hipromelose, dióxido de titânio (E171), macrogol 400, laca de amarelo-sol FCF (E110), laca de índigo carmim alumínio (E132)).

Requip LP 8 mg comprimidos de libertação prolongada:
Revestimento: OPADRY vermelho 03B25227 (hipromelose, óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro preto (E172), macrogol 400, óxido de ferro vermelho (E172)).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Comprimidos de 2 mg: 2 anos
Comprimidos de 4 mg e 8 mg: 3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25ºC.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens:

Requip LP 2 mg comprimidos de libertação prolongada:
Embalagens de 28 ou 84 comprimidos de libertação prolongada em blisters resistentes à abertura por crianças (PVC/PE/PVdC-Alumínio/papel)

Requip LP 4 mg comprimidos de libertação prolongada:
Embalagens de 28 ou 84 comprimidos de libertação prolongada em blisters resistentes à abertura por crianças (PVC/PE/PVdC-Alumínio/papel)

Requip LP 8 mg comprimidos de libertação prolongada:
Embalagens de 28 ou 84 comprimidos de libertação prolongada em blisters resistente à abertura por crianças (PVC/PE/PVdC-Alumínio/papel)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda.
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3
Arquiparque, Miraflores
1495-131 Algés

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5080767 - Requip LP 2 mg, embalagem de 28 comprimidos
Nº de registo: 5073911 - Requip LP 2 mg, embalagem de 84 comprimidos
Nº de registo: 5080809 - Requip LP 4 mg, embalagem de 28 comprimidos
Nº de registo: 5073929 - Requip LP 4 mg, embalagem de 84 comprimidos
Nº de registo: 5080817 - Requip LP 8 mg, embalagem de 28 comprimidos
Nº de registo: 5073937 - Requip LP 8 mg, embalagem de 84 comprimidos

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de dezembro de 2007
Data da última renovação: 04 de fevereiro de 2014

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

13 de dezembro de 2023