

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROPINIROLO TEVA ITALIA 2 mg compresse a rilascio prolungato
ROPINIROLO TEVA ITALIA 4 mg compresse a rilascio prolungato
ROPINIROLO TEVA ITALIA 8 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ROPINIROLO TEVA ITALIA 2 mg compresse a rilascio prolungato:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2 mg di ropinirolo (come cloridrato).

ROPINIROLO TEVA ITALIA 4 mg compresse a rilascio prolungato:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 4 mg ropinirolo (come cloridrato).

ROPINIROLO TEVA ITALIA 8 mg compresse a rilascio prolungato:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 8 mg ropinirolo (come cloridrato).

Eccipienti con effetti noti:

ROPINIROLO TEVA ITALIA 2 mg compresse a rilascio prolungato:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 156,48 mg di lattosio.

ROPINIROLO TEVA ITALIA 4 mg compresse a rilascio prolungato:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 154,32 mg di lattosio.

ROPINIROLO TEVA ITALIA 8 mg compresse a rilascio prolungato:

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 149,99 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa a rilascio prolungato

2 mg compresse a rilascio prolungato: compresse di colore rosa, biconvesse, di forma ovale (lunghezza: ca. 15,1 mm, larghezza: ca. 8,1 mm, spessore: ca. 6,0 mm).

4 mg compresse a rilascio prolungato: compresse di colore marrone chiaro opaco, biconvesse, di forma ovale (lunghezza: ca. 15,1 mm, larghezza: ca. 8,1 mm, spessore: ca. 6,0 mm).

8 mg compresse a rilascio prolungato: rosso brunastro, biconvesse, di forma ovale (lunghezza: ca. 15,1 mm, larghezza: ca. 8,1 mm, spessore: ca. 6,0 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento del morbo di Parkinson nelle situazioni cliniche seguenti:

- In monoterapia come trattamento iniziale, allo scopo di posticipare l'inizio della terapia con la levodopa

- In associazione al trattamento con la levodopa, durante il corso della malattia, quando l'effetto della levodopa diminuisce o diviene instabile e si verificano fluttuazioni nell'effetto terapeutico (fluttuazioni di tipo "deterioramento di fine dose" o "fenomeni on-off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Si raccomanda la titolazione della dose individuale in funzione dell'efficacia e della tollerabilità.

Inizio del trattamento

La dose iniziale di ropinirolo compresse a rilascio prolungato è di 2 mg una volta al giorno per la prima settimana; questa dose deve essere aumentata a 4 mg una volta al giorno dalla seconda settimana di trattamento. Una risposta terapeutica può essere osservata alla dose di 4 mg di ropinirolo compresse a rilascio prolungato una volta al giorno.

I pazienti che iniziano il trattamento con una dose di 2 mg al giorno di ropinirolo compresse a rilascio prolungato e che presentano effetti collaterali che non possono tollerare, possono trarre beneficio dal passaggio al trattamento con il ropinirolo compresse a rilascio immediato ad una dose giornaliera più bassa, suddivisa in tre dosi uguali.

Regime terapeutico

I pazienti devono essere mantenuti alla dose più bassa di ropinirolo compresse a rilascio prolungato con la quale si raggiunge il controllo dei sintomi.

Se non viene raggiunto o mantenuto un sufficiente controllo dei sintomi alla dose di 4 mg una volta al giorno di ropinirolo compresse a rilascio prolungato, la dose giornaliera può essere aumentata di 2 mg ad intervalli di una o più settimane, fino ad una dose di 8 mg una volta al giorno di ropinirolo compresse a rilascio prolungato.

Se non viene ancora raggiunto o mantenuto un sufficiente controllo dei sintomi alla dose di 8 mg di ropinirolo compresse a rilascio prolungato una volta al giorno, la dose giornaliera può essere aumentata di 2-4 mg ad intervalli di due o più settimane. La dose massima giornaliera di ropinirolo compresse a rilascio prolungato è di 24 mg.

Si raccomanda di prescrivere ai pazienti il numero minimo di compresse a rilascio prolungato di ropinirolo necessario per raggiungere la dose richiesta, utilizzando i dosaggi disponibili delle compresse a rilascio prolungato più alti.

Se il trattamento viene interrotto per uno o più giorni, si deve prendere in considerazione un nuovo inizio del trattamento con la titolazione della dose (vedere sopra).

Se ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato viene somministrato come terapia aggiuntiva alla levodopa, è possibile ridurre gradualmente la dose di levodopa in base alla risposta clinica. Negli studi clinici, la dose di levodopa è stata ridotta gradualmente di circa il 30% nei pazienti trattati in concomitanza con ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato. Nei pazienti con morbo di Parkinson in fase avanzata che ricevono ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato in associazione con levodopa, può presentarsi discinesia durante la titolazione iniziale di ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato. Negli studi

clinici è stato dimostrato che una riduzione della dose di levodopa può migliorare la discinesia (vedere paragrafo 4.8).

Quando si passa da un trattamento con un altro agonista della dopamina al ropinirolo, prima di iniziare la terapia col ropinirolo, deve essere seguito lo schema per la sospensione del trattamento previsto dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Come per gli altri agonisti della dopamina, è necessario sospendere il trattamento col ropinirolo gradualmente, riducendo la dose giornaliera nell'arco di una settimana (vedere paragrafo 4.4).

Passaggio da ropinirolo compresse a rilascio immediato a ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato.

I pazienti possono passare direttamente da ropinirolo compresse a rilascio immediato a ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato. La dose di ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato si deve basare sulla dose giornaliera totale di ropinirolo compresse a rilascio immediato che il paziente stava assumendo.

La tabella seguente mostra la dose raccomandata di ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato per i pazienti che avevano effettuato un trattamento con ropinirolo compresse a rilascio immediato:

Passaggio da ropinirolo compresse a rilascio immediato a ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato

Ropinirolo compresse a rilascio immediato Dose giornaliera totale (mg)	ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato Dose giornaliera totale (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

Dopo il passaggio a ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato, la dose può essere aggiustata in base alla risposta terapeutica (vedere sopra "Inizio del trattamento" e "Regime terapeutico").

Popolazione pediatrica

Ropinirolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato non è raccomandato in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati di efficacia e di sicurezza.

Pazienti anziani

La clearance del ropinirolo si riduce di circa il 15% nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni di età. Sebbene non sia richiesto un aggiustamento dello schema posologico, la dose di ropinirolo deve essere titolata individualmente, con un attento monitoraggio della tollerabilità, fino al raggiungimento della risposta clinica ottimale.

Nei pazienti di età pari o superiore ai 75 anni di età, può essere presa in considerazione una titolazione più lenta durante le fasi iniziali del trattamento.

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min) non sono state osservate modificazioni della clearance del ropinirolo; questo indica che non è necessario alcun aggiustamento posologico in questa popolazione di pazienti.

Uno studio sull'uso di ropinirolo nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (pazienti in emodialisi) ha mostrato che in questi pazienti è richiesto il seguente aggiustamento dello schema posologico: la dose iniziale raccomandata di ropinirolo è di 2 mg una volta al giorno. Ulteriori aumenti della dose devono essere basati sulla tollerabilità e sull'efficacia. Nei pazienti sottoposti regolarmente a emodialisi, la dose massima raccomandata di ropinirolo è di 18 mg al giorno. Non sono richieste dosi supplementari dopo emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di ropinirolo nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min) senza regolare emodialisi non è stato studiato.

Metodo di somministrazione

Uso orale

ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato deve essere assunto una volta al giorno, ogni giorno alla stessa ora. Le compresse a rilascio prolungato possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato deve essere deglutito intero e non deve essere masticato, frantumato o diviso poiché il rivestimento serve a garantire un rilascio prolungato.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Compromissione renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) senza regolare emodialisi
- Insufficienza epatica

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il ropinirolo è stato associato a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi, in particolare nei pazienti affetti da morbo di Parkinson. Sono stati riportati, non comunemente, casi di attacchi di sonno improvvisi durante le attività quotidiane, in alcuni casi inconsapevolmente o senza segnali di avvertimento. I pazienti devono essere informati di questo e consigliati di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari durante il trattamento col ropinirolo. Pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari. E' opportuno considerare una riduzione della dose o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.7 e 4.8).

Pazienti affetti da disturbi psichiatrici o psicotici maggiori, o con anamnesi positiva per tali disturbi, non devono essere trattati con agonisti della dopamina a meno che il potenziale beneficio sia superiore al rischio.

Disturbo del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso ropinirolo. Una riduzione della dose/ sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

Sindrome maligna da neurolettici

Sono stati riportati casi di sindrome maligna da neurolettici in seguito alla brusca interruzione della terapia dopaminergica. Pertanto, si raccomanda di interrompere gradualmente il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici

Per sospendere il trattamento in pazienti con malattia di Parkinson, ropinirolo deve essere ridotto gradualmente (vedere paragrafo 4.2). Si possono verificare effetti avversi non motori quando si riduce o si sospende l'assunzione di agonisti dopaminergici, incluso ropinirolo. I sintomi includono apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore che possono essere gravi. I pazienti devono essere informati a tale riguardo prima della riduzione dell'agonista dopaminergico ed in seguito devono essere monitorati regolarmente. Nel caso di sintomi persistenti, può essere necessario aumentare temporaneamente la dose di ropinirolo (vedere paragrafo 4.8).

Allucinazioni

Le allucinazioni sono un effetto indesiderato noto del trattamento con agonisti dopaminergici e levodopa. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni.

ROPINIROLO TEVA ITALIA è formulato in modo da rilasciare il medicinale nel corso di un periodo di 24 ore. Se si verifica un rapido transito intestinale, può esserci il rischio di un incompleto rilascio del medicinale e di un passaggio di residui del medicinale nelle feci.

A causa del rischio di ipotensione, nei pazienti con gravi malattie cardiovascolari (in particolare insufficienza coronarica), si raccomanda il controllo della pressione arteriosa, in modo particolare all'inizio del trattamento.

ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento del glucosio o galattosio non devono assumere questo farmaco.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non vi sono interazioni farmacocinetiche tra il ropinirolo e la levodopa o il domperidone, tali da richiedere un aggiustamento della posologia dell'uno o l'altro dei farmaci.

I neurolettici e gli altri antagonisti della dopamina attivi centralmente, quali sulpiride o metoclopramide, possono diminuire l'efficacia di ropinirolo e pertanto si deve evitare l'uso concomitante di questi medicinali.

Aumentate concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in pazienti trattati con alte dosi di estrogeni. Nelle pazienti già sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (TOS) il trattamento con ropinirolo può essere iniziato secondo i normali schemi terapeutici. Tuttavia può essere necessario un aggiustamento della dose del ropinirolo, in funzione della risposta clinica, se la TOS viene iniziata o interrotta durante il trattamento con il ropinirolo.

Il ropinirolo viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450, isoenzima CYP1A2. Uno studio farmacocinetico (con ropinirolo compresse a rilascio immediato alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) in pazienti affetti da morbo di Parkinson ha evidenziato che la ciprofloxacina aumenta la C_{max} e l'AUC del ropinirolo del 60% e 84% rispettivamente, con un potenziale rischio di eventi avversi. Pertanto, in pazienti già in trattamento con il ropinirolo, può essere necessario un aggiustamento della posologia del ropinirolo quando farmaci noti come inibitori di CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina, vengono introdotti o sospesi.

Uno studio di interazione farmacocinetica in pazienti affetti da morbo di Parkinson tra il ropinirolo (con ropinirolo compresse a rilascio immediato alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) e la teofillina, un substrato di CYP1A2, non ha mostrato alcun effetto sulla farmacocinetica del ropinirolo o della teofillina.

È noto che il fumo induce il metabolismo del CYP1A2, pertanto, se i pazienti smettono di fumare o iniziano a fumare durante il trattamento con ropinirolo, può essere necessario un aggiustamento della dose.

Nei pazienti trattati con la combinazione di antagonisti della vitamina K e ropinirolo, sono stati riportati casi di alterazioni dell'INR. Va assicurata un'augmentata vigilanza clinica e biologica (INR).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso del ropinirolo in donne in gravidanza.

Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché non è noto il potenziale rischio per l'uomo, si raccomanda che il ropinirolo non venga utilizzato durante la gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la paziente sia superiore al potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Il ropinirolo non deve essere utilizzato nelle madri che allattano al seno in quanto può inibire la lattazione.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato influenza la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Pazienti in trattamento con ropinirolo che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui una mancanza di attenzione può mettere essi stessi o gli altri a rischio di gravi danni o morte (per esempio operare su macchinari) fino a quando tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati sono elencati di seguito suddivisi per sistema, organo, classe e frequenza. Viene specificato se gli effetti indesiderati sono stati riportati negli studi clinici in monoterapia o in terapia aggiuntiva a levodopa.

Le frequenze sono così definite: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$), non comune ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$), molto raro ($<1/10,000$), non note (non può essere stimata in base ai dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate sia negli studi clinici sulla malattia di Parkinson con ROPINIROLO TEVA ITALIA compresse a rilascio prolungato, o rivestite con film (a rilascio immediato), a dosi fino a 24 mg al giorno, sia da segnalazioni post-marketing:

	In monoterapia	In terapia aggiuntiva
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		
Non noto	Reazioni di ipersensibilità (inclusi orticaria, angioedema, eruzione cutanea, prurito)	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
Comune	Allucinazioni	Allucinazioni, confusione
Non comune	Reazioni psicotiche (diverse da allucinazioni) compresi delirium, delirio, paranoia	
Non noto	Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e alimentazione compulsiva possono verificarsi nei pazienti trattati con agonisti dopaminergici, incluso ropinirolo (vedere paragrafo 4.4) .	
Non noto	Aggressione*, sindrome da alterata regolazione della dopamina	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
Molto comune	Sonnolenza, sincope	Sonnolenza**, discinesia***
Comune	Capogiri (incluse vertigini)	
Non comune	Insorgenza improvvisa di sonno, sonnolenza diurna eccessiva	
<i>Patologie vascolari</i>		
Comune		Ipotensione posturale, ipotensione
Non comune	Ipotensione posturale, ipotensione	
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Molto comune	Nausea	Nausea****
Comune	Costipazione, bruciore gastrico, vomito, dolore addominale	Costipazione, bruciore gastrico
<i>Patologie epatobiliari</i>		
Non noto	Reazioni epatiche, principalmente aumento degli enzimi epatici	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Comune	Edema periferico, edema agli arti inferiori	Edema periferico
Non noto	Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici che include apatia, ansia, depressione, affaticamento , sudorazione e dolore.	

* Aggressione è stata associata sia con reazioni psicotiche che con sintomi compulsivi.

** Sonnolenza è stata segnalata molto comunemente negli studi clinici in terapia aggiuntiva con le compresse a rilascio immediato, e comunemente negli studi clinici in terapia aggiuntiva con le compresse a rilascio prolungato.

*** Nei pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata, può presentarsi discinesia durante la titolazione iniziale di ropinirolo. Negli studi clinici è stato osservato che una riduzione della dose di levodopa può migliorare la discinesia (vedere paragrafo 4.2).

****Nausea è stata segnalata molto comunemente negli studi clinici in terapia aggiuntiva con le compresse a rilascio immediato, e comunemente negli studi clinici in terapia aggiuntiva con le compresse a rilascio prolungato.

Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici

A seguito di riduzione o sospensione degli agonisti dopaminergici, incluso ropinirolo, si possono verificare effetti avversi non motori (vedere paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio col ropinirolo sono correlati alla sua attività dopaminergica. Tali sintomi possono essere alleviati da un appropriato trattamento con antagonisti della dopamina quali neurolettici o metoclopramide.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiparkinson, agenti dopaminergici, agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC04.

Meccanismo di azione

Il ropinirolo è un agonista non-ergolinico dei recettori D2/D3 della dopamina, che stimola i recettori dopaminergici dello striato.

Il ropinirolo allevia la carenza di dopamina che caratterizza la morbo di Parkinson, attraverso la stimolazione dei recettori dopaminergici dello striato.

Il ropinirolo inibisce la secrezione di prolattina a livello di ipotalamo e ipofisi.

Efficacia clinica

Uno studio clinico in monoterapia, di 36 settimane, in doppio cieco, con tre periodi di cross-over, condotto in 161 pazienti con morbo di Parkinson in fase precoce ha dimostrato la non inferiorità di ropinirolo compresse a rilascio prolungato rispetto a ropinirolo compresse a rilascio immediato nell'endpoint primario, ovvero la differenza tra i trattamenti in base alla modifica del valore basale nel punteggio motorio della Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) (è stato definito un margine di non inferiorità di 3 punti nel punteggio motorio della UPDRS). La differenza media aggiustata, tra ropinirolo compresse a rilascio prolungato e ropinirolo compresse a rilascio immediato, all'endpoint dello studio è stata pari a -0,7 punti (95% IC: [-1,51; 0,10], p=0,0842).

A seguito del passaggio diretto a una dose simile della formulazione alternativa in compresse, non vi è stata differenza nel profilo degli eventi avversi e meno del 3% dei pazienti ha richiesto un aggiustamento della dose (tutti gli aggiustamenti posologici consistevano in aumenti di un livello di dose. Nessun paziente ha richiesto una riduzione della dose).

Uno studio di 24 settimane, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli, con Ropinirolo compresse a rilascio prolungato in pazienti con morbo di Parkinson non controllati in modo ottimale da levodopa, ha dimostrato una superiorità clinicamente rilevante e statisticamente significativa rispetto a placebo nell'endpoint primario, ovvero modifica dal valore basale nel tempo di veglia diurna "off" (differenza media aggiustata nel trattamento -1,7 ore (95% IC: [-2,34; -1,09], p<0,0001). Ciò è stato supportato dai parametri secondari di efficacia nella modifica dal valore basale nel tempo totale di veglia diurna "on" (+1,7 ore (95% IC: [1,06; 2,33], p<0,0001) e nel tempo totale di veglia diurna "on" senza problemi di discinesie (+1,5 ore (95% IC: [0,85; 2,13], p<0,0001). È importante notare che non vi sono stati segnali di un aumento del valore basale nel tempo veglia diurna "on" con problemi di discinesia, sia dai dati raccolti nelle schede diario sia dai valori di UPDRS.

Studio dell'effetto del ropinirolo sulla ripolarizzazione cardiaca

In uno studio QT condotto su volontari uomini e donne sani a cui erano stati somministrate dosi da 0,5, 1, 2 e 4 mg di compresse di ropinirolo a rilascio immediato una volta al giorno, è stato dimostrato un prolungamento massimo dell'intervallo QT pari ad una dose 1 mg di 3,46 millisecondi (calcolo del punto) se paragonato a placebo. Il limite superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per tutti i cambiamenti medi massimi è stato < ai 7,5 millisecondi. L'effetto di ropinirolo a dosi superiori non è stato valutato sistematicamente.

I dati clinici disponibili in base ad uno studio QT non indicano un rischio di prolungamento dell'intervallo a dosi di ropinirolo fino a 4 mg/die. Un rischio di prolungamento dell'intervallo QT non può essere escluso in quanto uno studio QT a dosi fino a 24 mg/die non è ancora stato condotto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità del ropinirolo è di circa il 50% (36-57%). A seguito di somministrazione orale di compresse a rilascio prolungato di ropinirolo, le concentrazioni plasmatiche aumentano lentamente, con un tempo mediano alla C_{max} raggiunto generalmente tra 6 e 10 ore.

A seguito della somministrazione allo stato stazionario di ropinirolo compresse a rilascio prolungato (12 mg una volta al giorno), a 25 pazienti con morbo di Parkinson, un pasto ad elevato contenuto di grassi ha aumentato l'esposizione sistemica al ropinirolo, come dimostrato da un aumento medio del 20% nella AUC e un aumento medio del 44% nella C_{max}. T_{max} è stato ritardato di 3 ore. Tuttavia, queste variazioni non hanno importanza dal punto di vista clinico (es. aumento dell'incidenza degli eventi indesiderati).

L'esposizione sistemica al ropinirolo risulta paragonabile per il ropinirolo compresse a rilascio prolungato e per il ropinirolo compresse a rilascio immediato sulla base della stessa posologia giornaliera.

Distribuzione

Il legame di ropinirolo alle proteine plasmatiche è basso (10-40%). Grazie alla sua elevata lipofilia, ropinirolo è caratterizzato da un ampio volume di distribuzione (circa 7 L/kg).

Biotrasformazione

Il ropinirolo è prevalentemente eliminato tramite il metabolismo mediato dal CYP1A2 e i suoi metaboliti sono escreti principalmente nelle urine. Il metabolita principale è almeno 100 volte meno potente del ropinirolo nei modelli animali di attività dopaminergica.

Eliminazione

Il ropinirolo viene eliminato dalla circolazione sistemica con un'emivita media di eliminazione di circa 6 ore.

L'aumento della esposizione sistemica (C_{max} e AUC) al ropinirolo risulta all'incirca proporzionale nell'ambito del range posologico terapeutico. Nessun cambiamento nella clearance orale del ropinirolo è stato osservato a seguito di somministrazione orale singola e ripetuta. È stata osservata un'ampia variabilità interindividuale dei parametri farmacocinetici. A seguito della somministrazione allo stato stazionario di ropinirolo compresse a rilascio prolungato, la variabilità interindividuale per la C_{max} è risultata compresa tra 30% e 55% e, per l'AUC, tra 40% e 70%.

Compromissione renale

Non sono state osservate modifiche della farmacocinetica di ropinirolo nei pazienti con malattia di Parkinson con insufficienza renale da lieve a moderato.

Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti regolarmente a emodialisi, la clearance di ropinirolo dopo somministrazione orale si riduce del 30% circa. Anche la clearance dei metaboliti SKF-104557 e SKF-89124 si riduce, rispettivamente, di circa l'80% e il 60%. Pertanto, in questi

pazienti con malattia di Parkinson la dose massima raccomandata è limitata a 18 mg al giorno (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

La somministrazione del ropinirolo a ratte gravide, a dosi tossiche per le madri, ha evidenziato riduzione del peso corporeo dei feti alla dose di 60 mg/kg/die (equivalente a circa l'AUC alla dose massima nell'uomo), aumento della mortalità fetale a 90 mg/kg/die (circa 2 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo) e malformazioni digitali a 150 mg/kg/die (circa 3 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo). Non sono stati osservati effetti teratogeni nel ratto al dosaggio di 120 mg/kg/die (circa 2,5 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo) e, nel coniglio, non sono stati rilevati effetti sullo sviluppo.

Tossicologia

Il profilo tossicologico è determinato principalmente dall'attività farmacologica del ropinirolo: modificazioni del comportamento, ipoprolattinemia, diminuzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, ptosi ed eccessiva salivazione. Solo nel ratto albino, è stata osservata una degenerazione della retina nel corso di uno studio a lungo termine al dosaggio più elevato (50 mg/kg/die), probabilmente associata ad un aumento di esposizione alla luce.

Genotossicità

Non sono stati osservati fenomeni di genotossicità negli usuali studi in vitro e in vivo.

Cancerogenesi

Dai due anni di studi condotti sul topo e sul ratto con dosi fino a 50 mg/kg/die, non è stata osservata alcuna manifestazione di cancerogenesi nel topo. Nel ratto, le uniche lesioni correlabili al trattamento con il ropinirolo, sono risultate l'iperplasia delle cellule di Leydig e gli adenomi testicolari, riconducibili all'effetto ipoprolattinemico indotto dal ropinirolo. Queste lesioni sono considerate un fenomeno specie specifico e non costituiscono un rischio per quanto riguarda l'impiego clinico del ropinirolo.

Sicurezza farmacologica

Studi in vitro hanno dimostrato che ropinirolo inibisce le correnti mediate da hERG. L'IC50 è 5 volte superiore alle concentrazioni plasmatiche massime attese nei pazienti trattati alla dose più alta raccomandata (24 mg/die), vedere paragrafo 5.1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Ipromellosa tipo 2208
Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra
Carbomeri 4,000-11,000 mPa.s
Olio di ricino idrogenato
Magnesio stearato

ROPINIROLO TEVA ITALIA 2 mg compresse a rilascio prolungato

Rivestimento con film:

Ipromellosa tipo 2910
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400

Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

ROPINIROLO TEVA ITALIA 4 mg e 8 mg compresse a rilascio prolungato

Rivestimento con film:

Ipromellosa tipo 2910
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido giallo (E172)
Ferro ossido nero (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni da 7, 21, 28, 30, 42, 84, 90 e 100 compresse a rilascio prolungato in blister OPA/AL/PVC//AL.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEVA Italia S.r.l. Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"2 mg compresse a rilascio prolungato" 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814016

"2 mg compresse a rilascio prolungato" 21 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814028

"2 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814030

"2 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814042

"2 mg compresse a rilascio prolungato" 42 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814055

"2 mg compresse a rilascio prolungato" 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814067

"2 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814079

"2 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814081

"4 mg compresse a rilascio prolungato" 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814093

"4 mg compresse a rilascio prolungato" 21 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814105

"4 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814117

"4 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814129

“4 mg compresse a rilascio prolungato” 42 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814131
“4 mg compresse a rilascio prolungato” 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814143
“4 mg compresse a rilascio prolungato” 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814156
“4 mg compresse a rilascio prolungato” 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814168
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814170
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 21 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814182
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814194
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814206
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 42 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814218
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814220
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814232
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC 040814244

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 Luglio 2011

Data del rinnovo più recente: 27 Ottobre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO