

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Requip 0,25 mg compresse rivestite con film
Requip 0,5 mg compresse rivestite con film
Requip 1 mg compresse rivestite con film
Requip 2 mg compresse rivestite con film
Requip 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Requip 0,25 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa rivestita con film contiene 0,25 mg di ropinirolo come ropinirolo cloridrato.
Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 45,3 mg di lattosio
Requip 0,5 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di ropinirolo come ropinirolo cloridrato.
Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 45,0 mg di lattosio
Requip 1 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di ropinirolo come ropinirolo cloridrato.
Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 44,9 mg di lattosio
Requip 2 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di ropinirolo come ropinirolo cloridrato.
Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 44,6 mg di lattosio
Requip 5 mg compresse rivestite con film:
Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di ropinirolo come ropinirolo cloridrato.
Eccipiente con effetti noti
Ogni compressa contiene 43,7 mg di lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Requip 0,25 mg compresse rivestite con film:
bianche, di forma pentagonale, con impresso su di un lato "SB" e "4890" sull'altro lato.
Requip 0,5 mg compresse rivestite con film:
gialle, di forma pentagonale, con impresso su di un lato "SB" e "4891" sull'altro lato.
Requip 1 mg compresse rivestite con film:
verdi, di forma pentagonale, con impresso su di un lato "SB" e "4892" sull'altro lato.
Requip 2 mg compresse rivestite con film:
rosa, di forma pentagonale, con impresso su di un lato "SB" e "4893" sull'altro lato.
Requip 5 mg compresse rivestite con film:
blu, di forma pentagonale, con impresso su di un lato "SB" e "4894" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malattia di Parkinson nelle situazioni cliniche seguenti:

- in monoterapia come trattamento iniziale, allo scopo di posticipare l'inizio della terapia con levodopa
- in associazione al trattamento con levodopa, durante il corso della malattia, quando l'effetto della terapia con levodopa dovesse affievolirsi o divenire instabile, provocando in tal modo fluttuazioni nell'effetto terapeutico (fluttuazioni di tipo "deterioramento di fine dose" o "fenomeni on-off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Adulti

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

Requip deve essere assunto tre volte al giorno, preferibilmente in coincidenza con i pasti per migliorarne la tollerabilità gastrointestinale.

Inizio del trattamento

La dose iniziale di ropinirolo deve essere di 0,25 mg tre volte al giorno per 1 settimana. Successivamente la dose di ropinirolo può essere aumentata di 0,25 mg per ciascuna delle tre somministrazioni giornaliere, secondo lo schema seguente:

	Settimana			
	1	2	3	4
Dose unitaria (mg) di ropinirolo	0,25	0,50	0,75	1,0
Dose totale giornaliera (mg) di ropinirolo	0,75	1,50	2,25	3,0

Proseguimento del trattamento

Al termine della titolazione iniziale, l'ulteriore incremento posologico potrà essere compreso tra 0,5 mg e 1 mg di ropinirolo per ciascuna delle tre somministrazioni giornaliere (da 1,5 a 3 mg/die), con cadenza settimanale.

La risposta terapeutica può essere osservata ad una dose compresa tra 3 e 9 mg/die di ropinirolo. Nel caso non si ottenga un sufficiente controllo dei sintomi, o questo non si mantenga dopo la titolazione iniziale descritta sopra, la dose di ropinirolo può essere aumentata progressivamente fino a 24 mg/die.

Dosaggi di ropinirolo superiori ai 24 mg/die non sono stati studiati.

Se il trattamento viene interrotto per uno o più giorni, si deve prendere in considerazione di iniziare nuovamente il trattamento con la titolazione della dose (vedere sopra).

Se ropinirolo viene somministrato in associazione con levodopa, la dose di quest'ultima può essere diminuita gradualmente in base alla risposta sintomatica. Negli studi clinici la dose di levodopa è stata ridotta gradualmente fino ad una riduzione di circa il 20%, nei pazienti trattati con Requip come terapia aggiuntiva. Nei pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata che ricevono ropinirolo in associazione con levodopa, può presentarsi discinesia durante la titolazione iniziale di ropinirolo. Negli studi clinici si è osservato 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 a ropinirolo, la sospensione del trattamento precedente deve essere effettuata seguendo lo schema previsto per tale prodotto, prima di passare alla somministrazione di ropinirolo.

Come per gli altri agonisti della dopamina, è necessario sospendere il trattamento con ropinirolo gradualmente, riducendo il numero di somministrazioni giornaliere nell'arco di una settimana (vedere paragrafo 4.4).

Bambini e adolescenti

L'uso di Requip non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati di efficacia e di sicurezza.

Pazienti anziani

Nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni, la *clearance* di ropinirolo si riduce di circa il 15%. 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.

Pazienti con 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* di ropinirolo; questo indica che non è necessario alcun aggiustamento dello schema 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 di Requip compresse rivestite con film deve essere di 0,25 mg tre volte al giorno. Ulteriori aumenti della dose devono essere basati sulla tollerabilità e sulla efficacia. Nei pazienti sottoposti regolarmente a emodialisi, la dose massima raccomandata di Requip compresse rivestite con film è di 18 mg al giorno. Non sono richieste dosi supplementari dopo emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

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

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 emodialisi regolare.
Compromissione epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sonnolenza ed episodi di attacchi di sonno improvvisi

Ropinirolo è stato associato a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi, particolarmente nei pazienti affetti da malattia di Parkinson. Sono stati riportati, non comunemente, casi di attacchi di sonno improvvisi durante le attività quotidiane, in alcuni casi inconsapevolmente o senza segni premonitori. I pazienti devono essere informati di questo e consigliati di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari durante il trattamento con ropinirolo. Pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari durante il trattamento con ropinirolo.

È opportuno considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

Disturbi psichiatrici o psicotici

Pazienti affetti da disturbi psichiatrici o psicotici maggiori, o con anamnesi positiva per tali disturbi, devono essere trattati con agonisti della dopamina solo se il potenziale beneficio è superiore al rischio.

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi se ne prende cura devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali dei disturbi del controllo degli impulsi, inclusi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, eccessi alimentari e alimentazione compulsiva possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina incluso Requip. Se si sviluppano tali sintomi deve essere considerata la riduzione della dose/la sospensione graduale.

Mania

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di mania. I pazienti e coloro che li assistono devono essere informati che, nei pazienti trattati con Requip, i sintomi di mania si possono manifestare con o senza i sintomi dei disturbi del controllo degli impulsi. Se si sviluppano tali sintomi, deve essere valutata la riduzione del dosaggio/la sospensione graduale.

Sindrome neurolettica maligna

In seguito a brusca interruzione della terapia dopaminergica sono stati segnalati sintomi che suggeriscono una sindrome neurolettica maligna. Pertanto si raccomanda una riduzione graduale della terapia (vedere paragrafo 4.2).

Ipotensione

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.

Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (*Dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS*)

È stata segnalata DAWS con agonisti dopaminergici, incluso ropinirolo (vedere paragrafo 4.8). Per sospendere il trattamento in pazienti con malattia di Parkinson, ropinirolo deve essere ridotto gradualmente (vedere paragrafo 4.2). Dati limitati suggeriscono che i pazienti con disturbi del controllo degli impulsi e quelli che ricevono alte dosi giornaliere e/o alte dosi cumulative di agonisti dopaminergici possono essere a maggior rischio di sviluppare DAWS. I sintomi da astinenza possono includere apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore e non rispondono a levodopa. Prima della riduzione e della sospensione di ropinirolo, i pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi da astinenza. I pazienti devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio durante la riduzione e la sospensione. Nel caso di sintomi da astinenza gravi e/o persistenti, può essere presa in considerazione la ri-somministrazione temporanea di ropinirolo alla minima dose efficace.

Allucinazioni

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

Eccipienti

Lattosio

Questo medicinale contiene anche lattosio.

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento del glucosio o galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Requip compresse rivestite con film (0,25; 0,5; 1; 2 e 5 mg) contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Non vi sono interazioni farmacocinetiche tra ropinirolo e levodopa o domperidone, tali da richiedere un aggiustamento della posologia di questi medicinali.

Neurolettici e 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 di ropinirolo, in funzione della risposta clinica, se la terapia ormonale sostitutiva viene iniziata o interrotta durante il trattamento con ropinirolo.

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dal citocromo P450, isoenzima CYP1A2. Uno studio farmacocinetico (con ropinirolo alla dose di 2 mg, tre volte al giorno in pazienti parkinsoniani) ha evidenziato che ciprofloxacina aumenta la C_{max} e l'AUC di ropinirolo del 60% e 84% rispettivamente, con un potenziale rischio di eventi avversi. Pertanto, in pazienti già in trattamento con ropinirolo, può essere necessario un aggiustamento della posologia di ropinirolo qualora medicinali noti come inibitori di CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina, venissero introdotti o sospesi.

Uno studio di interazione farmacocinetica in pazienti parkinsoniani tra ropinirolo (alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) e teofillina, un substrato di CYP1A2, non ha mostrato alcun effetto sulla farmacocinetica di ropinirolo e di teofillina.

È noto che il fumo induce il metabolismo del CYP1A2, pertanto se i pazienti smettono di 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 sufficienti provenienti dall'uso di ropinirolo nelle donne in gravidanza. Le concentrazioni di ropinirolo possono aumentare gradualmente durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.2).

Studi nell'animale hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché non è noto il potenziale rischio per l'uomo, si raccomanda che 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

È stato evidenziato trasferimento di materiale correlato a ropinirolo nel latte di ratti femmina che allattano. Non è noto se ropinirolo o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non possono essere esclusi rischi per il lattante.

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

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di ropinirolo sulla fertilità umana. In studi sulla fertilità femminile nei ratti, sono stati osservati effetti sull'impianto ma non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Pazienti in trattamento con ropinirolo che presentano allucinazioni, 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 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Disturbi del sistema immunitario

Non nota reazioni di ipersensibilità (inclusi orticaria, angioedema, rash, prurito).

Disturbi psichiatrici

Comune: allucinazioni.

Non comune: reazioni psicotiche (diverse da allucinazioni) compresi stato confusionale grave, delirio e paranoia.

Non nota: aggressività*, sindrome da disregolazione dopaminergica, mania (vedere paragrafo 4.4), disturbi del controllo degli impulsi** (vedere paragrafo 4.4).

*Aggressività è stata associata a reazioni psicotiche così come a sintomi compulsivi.

** Disturbi del controllo degli impulsi: gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, eccessi alimentari e alimentazione compulsiva possono presentarsi nei pazienti trattati con agonisti della dopamina incluso Requip (vedere paragrafo 4.4).

Uso negli studi in terapia aggiuntiva:

Comune: confusione.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza.

Comune: capogiri (incluso vertigini).

Non comune: episodi di attacchi di sonno improvvisi, sonnolenza diurna eccessiva.

Ropinirolo è associato a sonnolenza, si associa meno frequentemente con sonnolenza diurna eccessiva ed episodi di attacchi di sonno improvvisi.

Uso negli studi in monoterapia:

Molto comune: sincope.

Uso negli studi in terapia aggiuntiva:

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

Patologie vascolari

Non comune: ipotensione posturale, ipotensione.
L'ipotensione posturale o l'ipotensione sono raramente gravi.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea.
Comune: pirosi gastrica.

Uso negli studi in monoterapia:

Comune: vomito, dolore addominale.

Patologie epatobiliari

Non nota: reazioni epatiche, principalmente aumento degli enzimi epatici.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Uso negli studi in monoterapia:

Comune: edema periferico (incluso edema agli arti inferiori).
Non nota: sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (inclusi apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore).

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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio con 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze dopaminergiche, agonisti della dopamina.

Codice ATC: N04BC04.

Meccanismo d'azione

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

Ropinirolo compensa la carenza di dopamina che caratterizza la malattia di Parkinson, attraverso la stimolazione dei recettori dopaminergici dello striato.

Ropinirolo inibisce la secrezione di prolattina a livello di ipotalamo e ipofisi.

Studio dell'effetto di ropinirolo sulla ripolarizzazione cardiaca

Un approfondito studio sul QT condotto in volontari sani, maschi e femmine, che hanno ricevuto dosi di 0,5 – 1 – 2 e 4 mg di compresse rivestite con film (a rilascio immediato) di ropinirolo una volta al giorno, ha mostrato un aumento massimo della durata dell'intervallo QT alla dose di 1 mg, pari a 3,46 millisecondi (stima puntuale) in confronto a placebo. Il limite superiore dell'intervallo di confidenza unilaterale al 95% per l'effetto medio più esteso è stato inferiore a 7,5 millisecondi. L'effetto di ropinirolo a più alte dosi non è stato valutato in modo sistematico.

I dati clinici disponibili da uno studio approfondito sul QT non indicano un rischio di prolungamento del QT a dosi di ropinirolo fino a 4 mg al giorno. Un rischio di prolungamento del QT non può essere escluso in quanto uno studio approfondito sul QT a dosi fino a 24 mg non è stato condotto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità di ropinirolo è pari a circa il 50% (36 - 57%). Ropinirolo in compresse rivestite con film (a rilascio immediato) viene rapidamente assorbito per via orale, con le concentrazioni al picco di ropinirolo che si raggiungono in un tempo mediano pari a 1,5 ore dopo la somministrazione. Un pasto ad elevato contenuto in grassi riduce la percentuale di assorbimento di ropinirolo, come dimostrato dal ritardo della T_{max} mediana, pari a 2,6 ore, e ad una riduzione in media del 25% nella C_{max} .

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

Ropinirolo è metabolizzato principalmente dall'enzima CYP1A2 del citocromo P450, ed i suoi metaboliti sono prevalentemente escreti per via urinaria. Il metabolita principale è almeno 100 volte meno potente di ropinirolo nei modelli animali di attività dopaminergica.

Eliminazione

Ropinirolo viene eliminato dalla circolazione sistemica con una emivita media di eliminazione di circa 6 ore. L'aumento dell'esposizione sistemica al ropinirolo (C_{max} e AUC) è all'incirca proporzionale rispetto al range delle dosi terapeutiche. Nessuna modifica della *clearance* orale di ropinirolo è stata osservata a seguito di somministrazione orale singola e ripetuta. E' stata osservata un'ampia variabilità interindividuale nei parametri farmacocinetici.

Compromissione renale

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

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%, dopo somministrazione orale. Pertanto in questi pazienti con malattia di Parkinson la dose massima raccomandata è limitata a 18 mg al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Gravidanza

Si prevede che i cambiamenti fisiologici in gravidanza (inclusa la riduzione dell'attività CYP1A2) portino gradualmente ad un aumento dell'esposizione sistemica materna a ropinirolo (vedere paragrafo 4.6).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

In studi di fertilità su ratti femmina, sono stati osservati effetti sull'impianto dovuti alla diminuzione della prolattina per effetto del ropinirolo. Si deve tener conto che nella specie umana la prolattina non è essenziale per l'impianto.

La somministrazione di ropinirolo a ratte gravide, a dosaggi tossici per le madri, ha portato ad una riduzione del peso corporeo dei feti alla dose di 60 mg/kg/die (AUC media nei ratti di circa due volte l'AUC più alta alla dose raccomandata massima nell'uomo (*Maximum Recommended Human Dose – MHRD*)), aumento della mortalità fetale a 90 mg/kg/die (circa 3 volte l'AUC più alta alla *MHRD*) e malformazioni digitali a 150 mg/kg/die (circa 5 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo). Non vi sono stati effetti teratogeni nel ratto al dosaggio di 120 mg/kg/die (circa 4 volte l'AUC più alta alla *MHRD*) e, nel coniglio, non vi sono stati elementi indicativi di effetti durante l'organogenesi quando somministrato da solo a un dosaggio di 20 mg/kg (9,5 volte la C_{max} umana media alla *MRHD*). Tuttavia, la somministrazione a conigli di ropinirolo a 10 mg/kg (4,8 volte la C_{max} umana media alla *MRHD*) in associazione con L-dopa orale ha prodotto una maggior incidenza e gravità di malformazioni digitali rispetto a L-dopa da solo.

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

Durante gli studi di cancerogenesi della durata di due anni, condotti nel topo e nel ratto con dosi fino a 50 mg/kg/die, non sono state osservate manifestazioni di cancerogenesi nel topo. Nel ratto, le uniche lesioni correlabili al trattamento con ropinirolo sono consistite in iperplasia delle cellule di Leydig e adenomi del testicolo, riconducibili all'effetto ipoprolattinamico indotto da ropinirolo. Queste lesioni sono considerate un fenomeno specie-specifico e tali da non costituire un rischio per quanto riguarda l'impiego clinico di ropinirolo.

Sicurezza farmacologica (Safety Pharmacology)

Studi *in vitro* hanno mostrato che ropinirolo inibisce le correnti hERG-mediate. La IC_{50} è 5 volte più elevata della concentrazione plasmatica massima attesa in pazienti trattati alle più alte dosi raccomandate (24 mg al giorno), vedere paragrafo 5.1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
croscarmellosa sodica
magnesio stearato.

Rivestimento:

Requip 0,25 mg compresse rivestite con film:

ipromellosa
macrogol 400
titanio diossido (E171)
polisorbato 80 (E433)

Requip 0,5 mg compresse rivestite con film:

ipromellosa
macrogol 400
titanio diossido (E171)
ferro ossido giallo (E172)
ferro ossido rosso (E172)
indigotina lacca (E132)

Requip 1 mg compresse rivestite con film:

ipromellosa
macrogol 400
titanio diossido (E171)
ferro ossido giallo (E172)
indigotina lacca (E132)

Requip 2 mg compresse rivestite con film:

ipromellosa
macrogol 400
titanio diossido (E171)
ferro ossido giallo (E172)
ferro ossido rosso (E172)

Requip 5 mg compresse rivestite con film:

ipromellosa
macrogol 400
titanio diossido (E171)
indigotina lacca (E132)
polisorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister a prova di bambino in PVC/PE/PVdC-Alluminio/carta o in Alluminio(Alu)-Alu/carta

Requip 0,25 mg compresse rivestite con film:

confezioni da 21, 84, 210 compresse rivestite con film

Requip 0,5 mg compresse rivestite con film:

confezioni da 21 compresse rivestite con film
Requip 1 mg compresse rivestite con film:
confezioni da 21, 84 compresse rivestite con film
Requip 2 mg compresse rivestite con film:
confezioni da 21, 84 compresse rivestite con film
Requip 5 mg compresse rivestite con film:
confezioni da 21, 84 compresse rivestite con film

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire GlaxoSmithKline – 23, Rue François Jacob – 92500 Rueil-Malmaison – Francia

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

“0,25 mg compresse rivestite con film” 21 compresse in blister PVC/PE/PVdC–AL/carta -
A.I.C. n. 032261063

“0,25 mg compresse rivestite con film” 210 compresse in blister PVC/PE/PVdC–AL/carta -
A.I.C. n. 032261099

“0,5 mg compresse rivestite con film” 21 compresse in blister PVC/PE/PVdC–AL-carta -
A.I.C. n. 032261101

“1 mg compresse rivestite con film” 21 compresse in blister PVC/PE/PVdC–AL-carta -
A.I.C. n.032261125

“2 mg compresse rivestite con film” 21 compresse in blister PVC/PE/PVdC–AL/carta -
A.I.C. n. 032261149

“5 mg compresse rivestite con film” 21 compresse in blister PVC/PE/PVdC–AL/carta -
A.I.C. n. 032261164

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 dicembre 1996

Data del rinnovo più recente: 23 marzo 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Requip 2 mg compresse a rilascio prolungato
Requip 4 mg compresse a rilascio prolungato
Requip 8 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Requip 2 mg compresse a rilascio prolungato:

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

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 44,0 mg di lattosio

Requip 4 mg compresse a rilascio prolungato:

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

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 41,8 mg di lattosio; 0,22 mg di giallo tramonto FCF (E110)

Requip 8 mg compresse a rilascio prolungato:

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

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa contiene 37,5 mg di lattosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Requip 2 mg compresse a rilascio prolungato:

rivestite con film, di colore rosa, a forma di capsula, con impresso su di un lato "GS" e "3V2" sull'altro lato.

Requip 4 mg compresse a rilascio prolungato:

rivestite con film, di colore marrone chiaro, a forma di capsula, con impresso su di un lato "GS" e "WXG" sull'altro lato.

Requip 8 mg compresse a rilascio prolungato:

rivestite con film, di colore rosso, a forma di capsula, con impresso su di un lato "GS" e "5CC" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malattia di Parkinson nelle situazioni cliniche seguenti:

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

- in associazione al trattamento con levodopa, durante il corso della malattia, quando l'effetto di 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

Uso orale.

Adulti

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

Le compresse a rilascio prolungato di Requip devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, frantumate o divise.

Definizione della dose iniziale

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 rivestite con film (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 una volta al giorno di ropinirolo compresse a rilascio prolungato, 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 più alti dosaggi disponibili delle compresse a rilascio prolungato.

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 Requip compresse a rilascio prolungato viene somministrato come terapia aggiuntiva a 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 Requip compresse a rilascio prolungato. Nei pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata, che ricevono Requip compresse a rilascio prolungato in associazione con levodopa può presentarsi discinesia durante la titolazione iniziale di Requip compresse a rilascio prolungato. Negli studi clinici si è osservato 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 a ropinirolo, deve essere seguito, prima di iniziare la terapia con ropinirolo, 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 con ropinirolo gradualmente, riducendo la dose giornaliera nell'arco di una settimana (vedere paragrafo 4.4).

Passaggio da Requip compresse rivestite con film (a rilascio immediato) a Requip compresse a rilascio prolungato

I pazienti possono passare direttamente da Requip compresse rivestite con film (a rilascio immediato) a Requip compresse a rilascio prolungato. La dose di Requip compresse a rilascio prolungato si deve basare sulla dose giornaliera totale di Requip compresse rivestite con film (a rilascio immediato) che il paziente stava assumendo. La tabella seguente mostra la dose raccomandata di Requip compresse a rilascio prolungato per i pazienti che avevano effettuato un trattamento con Requip compresse rivestite con film (a rilascio immediato):

Passaggio da Requip compresse rivestite con film (a rilascio immediato) a Requip compresse a rilascio prolungato

Requip compresse rivestite con film (a rilascio immediato) Dose giornaliera totale (mg)	Requip 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 Requip compresse a rilascio prolungato, la dose può essere aggiustata in base alla risposta terapeutica (vedere sopra “Definizione della dose iniziale” e “Regime terapeutico”).

Bambini e adolescenti

L'uso di Requip compresse a rilascio prolungato non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età a causa della mancanza di dati di efficacia e di sicurezza.

Pazienti anziani

Nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni la *clearance* di ropinirolo si riduce di circa il 15%. 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, può essere preso in considerazione un graduale aggiustamento della dose durante il periodo iniziale del trattamento.

Pazienti con 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* di ropinirolo; questo indica che non è necessario alcun aggiustamento dello schema 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 Requip compresse a rilascio prolungato è di 2 mg una volta al giorno. Ulteriori aumenti della dose devono essere basati sulla tollerabilità e sulla efficacia. Nei pazienti sottoposti regolarmente a emodialisi la dose massima raccomandata di Requip compresse a rilascio prolungato è di 18 mg al giorno. Non sono richieste dosi supplementari dopo emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

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

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 emodialisi regolare.
- Compromissione epatica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sonnolenza ed episodi di attacchi di sonno improvvisi

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

Disturbi psichiatrici o psicotici

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.

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi se ne prende cura devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali dei disturbi del controllo degli impulsi inclusi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, eccessi alimentari e alimentazione compulsiva possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti dopaminergici incluso Requip compresse a rilascio prolungato. Se si sviluppano tali sintomi, deve essere considerata la riduzione del dosaggio/la sospensione graduale.

Mania

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di mania. I pazienti e coloro che li assistono devono essere informati che, nei pazienti trattati con Requip, i sintomi di mania si possono manifestare con o senza i sintomi dei disturbi del controllo degli impulsi. Se si sviluppano tali sintomi, deve essere valutata la riduzione del dosaggio/la sospensione graduale.

Sindrome neurolettica maligna

In seguito a brusca interruzione della terapia dopaminergica sono stati segnalati sintomi che suggeriscono una sindrome neurolettica maligna. Pertanto si raccomanda una riduzione graduale della terapia (vedere paragrafo 4.2).

Rapido transito intestinale

Requip compresse a rilascio prolungato 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 residui del medicinale possono passare nelle feci.

Ipotensione

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.

Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (*Dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS*)

È stata segnalata DAWS con agonisti dopaminergici, incluso ropinirolo (vedere paragrafo 4.8). Per sospendere il trattamento in pazienti con malattia di Parkinson, ropinirolo deve essere ridotto gradualmente (vedere paragrafo 4.2). Dati limitati suggeriscono che i pazienti con disturbi del controllo degli impulsi e quelli che ricevono alte dosi giornaliere e/o alte dosi cumulative di agonisti dopaminergici possono essere a maggior rischio di sviluppare DAWS. I sintomi da astinenza possono includere apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore e non rispondono a levodopa. Prima della riduzione e della sospensione di ropinirolo, i pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi da astinenza. I pazienti devono essere tenuti sotto stretto monitoraggio durante la riduzione e la sospensione. Nel caso di sintomi da astinenza gravi e/o persistenti, può essere presa in considerazione la ri-somministrazione temporanea di ropinirolo alla minima dose efficace.

Allucinazioni

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

Eccipienti

Lattosio

Questo medicinale contiene anche lattosio.

Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o malassorbimento del glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Colorante giallo tramonto

Requip 4 mg compresse a rilascio prolungato contiene il colorante azoico giallo tramonto FCF (E110), che può causare reazioni allergiche.

Sodio

Requip compresse a rilascio modificato (2, 4 e 8 mg) contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

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

I neurolettici e gli altri antagonisti della dopamina con attività a livello centrale, 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 di ropinirolo, in funzione della risposta clinica, se la TOS viene iniziata o interrotta durante il trattamento con ropinirolo.

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

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

È noto che il fumo induce il metabolismo del CYP1A2, pertanto se i pazienti smettono di 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. Le concentrazioni di ropinirolo possono aumentare gradualmente durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.2).

Studi nell'animale hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché non è noto il potenziale rischio per l'uomo, si raccomanda che 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

È stato evidenziato trasferimento di materiale correlato a ropinirolo nel latte di ratti femmina che allattano. Non è noto se ropinirolo o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non possono essere esclusi rischi per il lattante.

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

Fertilità

Non vi sono dati sugli effetti di ropinirolo sulla fertilità umana. In studi sulla fertilità femminile nei ratti, sono stati osservati effetti sull'impianto ma non sono stati osservati effetti sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

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

Pazienti in trattamento con ropinirolo che presentano allucinazioni, sonnolenza e/o episodi di attacchi improvvisi di sonno devono essere informati di astenersi dalla guida di veicoli 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 ricorrono 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 segnalati negli studi clinici in monoterapia o in terapia aggiuntiva a levodopa.

Le frequenze sono così definite: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei 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 nella malattia di Parkinson con Requip compresse a rilascio prolungato o rivestite con film (a rilascio immediato) a dosi fino a 24 mg/die, sia da segnalazioni post-marketing:

	<u>In monoterapia</u>	<u>In terapia aggiuntiva</u>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		
Non nota	Reazioni di ipersensibilità (inclusi orticaria, angioedema, eruzione cutanea, prurito).	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
Comune	Allucinazioni	
		Confusione
Non comune	Reazioni psicotiche (diverse da allucinazioni) compresi mania, delirio, paranoia.	
Non nota	Disturbi del controllo degli impulsi: gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, eccessi alimentari e alimentazione compulsiva possono verificarsi nei pazienti trattati con agonisti dopaminergici incluso Requip (vedere paragrafo 4.4).	
	Mania (vedere paragrafo 4.4)	
	Aggressività*	
	Sindrome da disregolazione dopaminergica	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
Molto comune	Sonnolenza	Sonnolenze**
	Sincope	Discinesia***
Comune	Capogiri (incluse vertigini), insorgenza improvvisa di sonno	
Non comune	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	Stipsi, pirosi gastrica	
	Vomito, dolore addominale	
<i>Patologie epatobiliari</i>		
Non nota	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	

Non nota	Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (inclusi apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore) *****
----------	---

**Aggressività 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.*

****** 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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio con 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC04.

Meccanismo d'azione

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

Ropinirolo allevia la carenza di dopamina che caratterizza la malattia di Parkinson, attraverso la stimolazione dei recettori dopaminergici dello striato.

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 malattia di Parkinson in fase precoce ha dimostrato la non inferiorità di Requip compresse a rilascio prolungato rispetto a Requip compresse rivestite con film (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 Requip compresse a rilascio prolungato e Requip compresse rivestite con film (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 Requip compresse a rilascio prolungato in pazienti con malattia 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 di ropinirolo sulla ripolarizzazione cardiaca

Un approfondito studio sul QT condotto in volontari sani, maschi e femmine, che hanno ricevuto dosi di 0,5 – 1 – 2 e 4 mg di compresse rivestite con film (a rilascio immediato) di ropinirolo una volta al giorno, ha mostrato un aumento massimo della durata dell'intervallo QT alla dose di 1 mg, pari a 3,46 millisecondi (stima puntuale) in confronto a placebo. Il limite superiore dell'intervallo di confidenza unilaterale al 95% per l'effetto medio più esteso è stato inferiore a 7,5 millisecondi. L'effetto di ropinirolo a più alte dosi non è stato valutato in modo sistematico.

I dati clinici disponibili da uno studio approfondito sul QT non indicano un rischio di prolungamento del QT a dosi di ropinirolo fino a 4 mg al giorno. Un rischio di prolungamento del QT non può essere escluso in quanto uno studio approfondito sul QT a dosi fino a 24 mg non è 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.

In uno studio allo *steady-state* condotto in 25 pazienti con malattia di Parkinson che ricevevano 12 mg di ropinirolo compresse a rilascio prolungato una volta al giorno, un pasto ad elevato contenuto di grassi ha aumentato l'esposizione sistemica a ropinirolo, come dimostrato da un aumento medio del 20% dell'AUC e da un aumento medio del 44% della C_{max} . La T_{max} è stata ritardata fino a 3 ore. Tuttavia è improbabile che queste modifiche siano clinicamente rilevanti (ad esempio che aumentino l'incidenza degli eventi avversi).

L'esposizione sistemica a ropinirolo risulta paragonabile per ropinirolo compresse a rilascio prolungato e per ropinirolo compresse rivestite con film (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

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

Eliminazione

Ropinirolo viene eliminato dalla circolazione sistemica con una 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. E' 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 moderata.

Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti regolarmente a emodialisi, la *clearance* orale 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).

Gravidanza

Si prevede che i cambiamenti fisiologici in gravidanza (inclusa la riduzione dell'attività CYP1A2) portino gradualmente ad un aumento dell'esposizione sistemica materna a ropinirolo (vedere paragrafo 4.6).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

In studi di fertilità su ratti femmina, sono stati osservati effetti sull'impianto dovuti alla diminuzione della prolattina per effetto del ropinirolo. Si deve tener conto che nella specie umana la prolattina non è essenziale per l'impianto.

La somministrazione del ropinirolo a ratte gravide, a dosi tossiche per le madri, ha portato ad una riduzione del peso corporeo dei feti alla dose di 60 mg/kg/die (AUC media nei ratti di circa due volte l'AUC più alta alla dose raccomandata massima nell'uomo (*Maximum Recommended Human Dose - MHRD*)), aumento della mortalità fetale a 90 mg/kg/die (circa 3 volte l'AUC più alta alla *MHRD*) e malformazioni digitali a 150 mg/kg/die (circa 5 volte l'AUC più alta alla *MHRD*). Non vi sono stati effetti teratogeni nel ratto al dosaggio di 120 mg/kg/die (circa 4 volte l'AUC più alta alla *MHRD*) e, nel coniglio, non vi sono stati elementi indicativi di effetti durante l'organogenesi quando somministrato da solo a un dosaggio di 20 mg/kg (9,5 volte la C_{max} umana media alla *MRHD*). Tuttavia, la somministrazione a conigli di ropinirolo a 10 mg/kg (4,8 volte la C_{max} umana media alla *MRHD*) in associazione con L-dopa orale ha prodotto una maggior incidenza e gravità di malformazioni digitali rispetto a L-dopa da solo.

Tossicologia

Il profilo tossicologico è determinato principalmente dall'attività farmacologica di 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 ropinirolo, sono risultate l'iperplasia delle cellule di Leydig e gli adenomi testicolari, riconducibili

all'effetto ipoprolattinemico indotto da ropinirolo. Queste lesioni sono considerate un fenomeno specie-specifico e non costituiscono un rischio per quanto riguarda l'impiego clinico di ropinirolo.

Sicurezza farmacologica (Safety Pharmacology)

Studi *in vitro* hanno mostrato che ropinirolo inibisce le correnti hERG-mediate. La IC₅₀ è 5 volte più elevata della concentrazione plasmatica massima attesa in pazienti trattati alle più alte dosi raccomandate (24 mg al giorno), vedere paragrafo 5.1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa a rilascio prolungato: ipromellosa, olio di ricino idrogenato, carmellosa sodica, povidone (K29-32), maltodestrina, magnesio stearato, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, mannitolo (E421), ferro ossido giallo (E172), glicerolo dibeenato.

Requip 2 mg compresse a rilascio prolungato:

Rivestimento: OPADRY rosa OY-S-24900 (ipromellosa, ferro ossido giallo (E172), titanio diossido (E171), macrogol 400, ferro ossido rosso (E172)).

Requip 4 mg compresse a rilascio prolungato:

Rivestimento: OPADRY marrone chiaro OY-27207 (ipromellosa, titanio diossido (E171), macrogol 400, giallo tramonto FCF lacca (E132), indigotina lacca (E132)).

Requip 8 mg compresse a rilascio prolungato:

Rivestimento: OPADRY rosso 03B25227 (ipromellosa, ferro ossido giallo (E172), titanio diossido (E171), ferro ossido nero (E172), macrogol 400, ferro ossido rosso (E172)).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Compresse da 2 mg: 2 anni

Compresse da 4 mg e 8 mg: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni:

Requip 2 mg compresse a rilascio prolungato:

Confezioni da 28, 42 o 84 compresse a rilascio prolungato in blister a prova di bambino (PVC/PE/PVdC-Alluminio/carta)

Requip 4 mg compresse a rilascio prolungato:

Confezioni da 28 o 84 compresse a rilascio prolungato in blister a prova di bambino (PVC/PE/PVdC-Alluminio/carta)

Requip 8 mg compresse a rilascio prolungato:

Confezioni da 28 o 84 compresse a rilascio prolungato in blister a prova di bambino (PVC/PE/PVdC-Alluminio/carta)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire GlaxoSmithKline – 23, Rue François Jacob – 92500 Rueil-Malmaison – Francia

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

“2 mg compresse a rilascio prolungato” 28 compresse in blister PVC/PE/PVdC-AL/carta
A.I.C. n. 032261190

“2 mg compresse a rilascio prolungato” 42 compresse in blister PVC/PE/PVdC-AL/carta
A.I.C. n. 032261202

“2 mg compresse a rilascio prolungato” 84 compresse in blister PVC/PE/PVdC-AL/carta
A.I.C. n. 032261214

“4 mg compresse a rilascio prolungato” 28 compresse in blister PVC/PE/PVdC-AL/carta
A.I.C. n. 032261240

“4 mg compresse a rilascio prolungato” 84 compresse in blister PVC/PE/PVdC-AL/carta
A.I.C. n. 032261253

“8 mg compresse a rilascio prolungato” 28 compresse in blister PVC/PE/PVdC-AL/carta
A.I.C. n. 032261265

“8 mg compresse a rilascio prolungato” 84 compresse in blister PVC/PE/PVdC-AL/carta
A.I.C. n. 032261277

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 3 aprile 2008

Data del rinnovo più recente: 5 settembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco