

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropinirolo Sandoz 2 mg compresse a rilascio prolungato

Ropinirolo Sandoz 4 mg compresse a rilascio prolungato

Ropinirolo Sandoz 8 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ropinirolo Sandoz 2 mg compresse a rilascio prolungato

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

Ropinirolo Sandoz 4 mg compresse a rilascio prolungato

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

Ropinirolo Sandoz 8 mg compresse a rilascio prolungato

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

Eccipiente con effetto noto:

Ropinirolo Sandoz 2 mg compresse a rilascio prolungato

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

Ropinirolo Sandoz 4 mg compresse a rilascio prolungato

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

Ropinirolo Sandoz 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.

Compresse a rilascio prolungato da 2 mg: compresse rosa, biconvesse, ovali (lunghezza: circa 15,1 mm, larghezza: circa 8,1 mm, spessore: circa 6,0 mm).

Compresse a rilascio prolungato da 4 mg: compresse marrone chiaro, biconvesse, ovali (lunghezza: circa 15,1 mm, larghezza: circa 8,1 mm, spessore: circa 6,0 mm).

Compresse a rilascio prolungato da 8 mg: compresse rosso-marrone, biconvesse, ovali (lunghezza: circa 15,1 mm, larghezza: circa 8,1 mm, spessore: circa 6,0 mm).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malattia di Parkinson nelle seguenti condizioni:

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato deve essere assunto una volta al giorno, più o meno alla stessa ora del giorno. Le compresse a rilascio prolungato possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, frantumate o divise perché il rivestimento è concepito per garantire un rilascio prolungato.

Adulti

È consigliabile l'aggiustamento della dose individuale in funzione dell'efficacia e della tollerabilità.

Titolazione 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 a partire dalla seconda settimana di trattamento. Può essere osservata risposta terapeutica alla dose di 4 mg una volta al giorno di ropinirolo compresse a rilascio prolungato.

I pazienti che iniziano il trattamento con una dose di 2 mg/die di ropinirolo compresse a rilascio prolungato e che sviluppano effetti indesiderati che non riescono a tollerare, possono beneficiare del passaggio al trattamento con ropinirolo compresse a rilascio immediato a una dose giornaliera più bassa, divisa in tre dosi eguali.

Regime terapeutico

I pazienti devono essere mantenuti alla dose più bassa di ropinirolo compresse a rilascio prolungato che consente il controllo dei sintomi.

Nel caso non si ottenga o non si mantenga 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 a settimana o a intervalli più lunghi fino ad una dose di 8 mg una volta al giorno di ropinirolo compresse a rilascio prolungato.

Nel caso non si ottenga o non si mantenga 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 da 2 mg a 4 mg a intervalli di 2 settimane o più lunghi. La dose massima giornaliera di ropinirolo compresse a rilascio prolungato è di 24 mg.

Si raccomanda che ai pazienti venga prescritto il numero minimo di compresse a rilascio prolungato necessario a ottenere la dose richiesta utilizzando i dosaggi più alti disponibili di ropinirolo compresse a rilascio prolungato.

Se il trattamento viene interrotto per un giorno o più, deve essere presa in considerazione una nuova titolazione della dose (si veda sopra).

Quando Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato viene somministrato come terapia aggiuntiva alla levodopa, si può ridurre gradualmente la dose di levodopa a seconda della risposta clinica. Negli studi clinici, nei pazienti trattati in concomitanza con Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato, la dose di levodopa è stata gradualmente ridotta di circa il 30%. Nei pazienti con malattia di Parkinson in stadio avanzato trattati con Ropinirolo Sandoz in associazione con levodopa, durante la titolazione iniziale di Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato può verificarsi discinesia. Negli studi clinici è stato dimostrato che una riduzione della dose di levodopa può migliorare la discinesia (vedere paragrafo 4.8).

Nel passaggio dal trattamento con un altro agonista della dopamina a quello con ropinirolo, prima di iniziare la terapia con ropinirolo devono essere seguite le linee guida del titolare dell'autorizzazione sull'interruzione del trattamento.

Come per gli altri agonisti della dopamina, l'eventuale sospensione del trattamento con ropinirolo deve essere effettuata nell'arco di una settimana, riducendo gradualmente la dose giornaliera. Una brusca interruzione della terapia dopaminergica potrebbe portare allo sviluppo della Sindrome Maligna da Neurolettici (vedere paragrafo 4.4).

Passaggio da ropinirolo compresse a rilascio immediato a Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato

I pazienti possono passare immediatamente dal ropinirolo compresse a rilascio immediato a Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato. La dose di Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato deve essere basata sulla dose totale giornaliera di ropinirolo a rilascio immediato che il paziente stava assumendo. La tabella sottostante mostra la dose raccomandata di Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato per i pazienti che passano da ropinirolo compresse a rilascio immediato.

Passaggio da ropinirolo compresse a rilascio immediato a Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato

Ropinirolo compresse a rilascio immediato Dose totale giornaliera (mg)	Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato Dose totale giornaliera (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 Sandoz compresse a rilascio prolungato, la dose può essere aggiustata a seconda della risposta terapeutica (vedere “Titolazione iniziale” e “Regime terapeutico” sopra).

Bambini e adolescenti

Non è raccomandato l'uso di Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia.

Anziani

La clearance di ropinirolo è ridotta di circa il 15% nei pazienti di 65 anni di età e al di sopra. Sebbene non sia richiesto un aggiustamento della dose, la dose di ropinirolo deve essere titolata individualmente, monitorando con cautela la tollerabilità, per una risposta clinica ottimale. Nei pazienti di 75 anni di età e al di sopra, può essere considerata una titolazione più lenta durante l'inizio del trattamento.

Danno renale

Nei pazienti con insufficienza renale lieve o moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min) non sono state osservate modificazioni della clearance di ropinirolo, pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose per questa popolazione di pazienti.

Uno studio sull'utilizzo di ropinirolo in pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale (pazienti in emodialisi), ha dimostrato che in questi pazienti è necessario un aggiustamento della dose come riportato di seguito: la dose iniziale raccomandata di Ropinirolo Sandoz è di 2 mg una volta al giorno. Un ulteriore aumento della dose deve basarsi sulla tollerabilità e sull'efficacia. In pazienti sottoposti a regolare emodialisi, la dose massima raccomandata di Ropinirolo Sandoz è di 18 mg/die. Non sono richieste dosi supplementari dopo emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Non è stato studiato l'uso del ropinirolo in pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina inferiore di 30 ml/min) senza regolare emodialisi.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato deve essere assunto una volta al giorno, più o meno alla stessa ora del giorno. Le compresse a rilascio prolungato possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Ropinirolo Sandoz compresse a rilascio prolungato devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, frantumate o divise perché il rivestimento è concepito per garantire un rilascio prolungato.

4.3. Controindicazioni

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il 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 senza preavviso o 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 il ropinirolo. Pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari. Inoltre, è opportuno considerare una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

Pazienti affetti da disturbi psichiatrici o psicotici maggiori, o che ne hanno sofferto in passato, non devono essere trattati con agonisti della dopamina a meno che i potenziali benefici superino i rischi (vedere anche paragrafo 4.5).

Disturbi nel 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 Sandoz. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione devono essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

Sindrome da disregolazione della dopamina (DDS)

Il ropinirolo può indurre la sindrome da disregolazione della dopamina come risultato di un uso eccessivo del prodotto.

Un piccolo sottogruppo di pazienti presentano disturbi cognitivi e del comportamento che possono essere attribuiti direttamente ad un'assunzione di quantità aumentate di medicinale contro il parere del medico e molto al di sopra della dose necessaria per trattare le loro disabilità motorie.

Sindrome maligna da neurolettici (NMS)

A seguito di interruzione brusca della terapia, sono stati riportati sintomi da Sindrome Maligna da Neurolettici. Pertanto, si raccomanda di interrompere il trattamento gradualmente (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.

Le compresse a rilascio prolungato di Ropirinolo Sandoz sono state formulate per rilasciare il farmaco per un periodo di 24 ore. Se si verifica un rapido transito intestinale c'è il rischio di un rilascio incompleto del medicinale e residui del medicinale possono passare nelle feci.

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

Le compresse di Ropinirolo Sandoz contengono lattosio. Pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra il ropinirolo e la levodopa o il domperidone, tali da rendere necessario un aggiustamento della dose di questi medicinali.

I neurolettici ed altri antagonisti della dopamina con attività centrale, quali sulpiride o metoclopramide, possono diminuire l'efficacia del ropinirolo e, pertanto, deve essere evitato l'uso concomitante di tali farmaci.

Elevate concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in donne trattate con alti dosaggi di estrogeni. Nelle pazienti già sottoposte a terapia ormonale sostitutiva (TOS), la terapia con il ropinirolo può essere iniziata secondo i normali schemi terapeutici. Tuttavia, a seconda della risposta clinica, se la terapia ormonale sostitutiva (TOS) viene iniziata o interrotta durante il trattamento con il ropinirolo, può essere necessario un aggiustamento della dose di ropinirolo.

Il ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Uno studio di farmacocinetica (alla dose di 2 mg a rilascio immediato, tre volte al giorno) in pazienti con malattia di Parkinson ha evidenziato che la ciprofloxacina aumenta i valori di C_{max} e AUC per il 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 dose di ropinirolo qualora farmaci noti come inibitori del CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina, vengano introdotti o interrotti.

Uno studio di interazione farmacocinetica in pazienti con malattia di Parkinson tra il ropinirolo (alla dose di 2 mg a rilascio immediato, tre volte al giorno) e la teofillina, un substrato del CYP1A2, non ha mostrato alcuna modifica della farmacocinetica sia del ropinirolo che della teofillina.

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

Sono stati riportati casi di INR instabile nei pazienti che ricevevano antagonisti della vitamina K e ropinirolo in associazione. Si raccomanda un maggior controllo clinico e biologico dell'INR.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del ropinirolo in donne in gravidanza.

Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché non è noto il rischio potenziale nell'uomo, si raccomanda di non utilizzare il ropinirolo durante la gravidanza, a meno che i potenziali benefici per il paziente superino i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Il ropinirolo non deve essere usato nelle madri che allattano, in quanto può inibire la lattazione.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo.

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

Ropinirolo Sandoz può avere una influenza considerevole sulla capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari.

Pazienti in trattamento con il 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 diminuita attenzione può mettere essi stessi o 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 anche paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riferite sono elencate di seguito e suddivise per classificazione sistemica organica e frequenza. Si noti che questi effetti indesiderati sono stati riferiti negli studi clinici in monoterapia o nella terapia aggiuntiva alla levodopa.

Le frequenze sono classificate come: 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 vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Uso di ropinirolo nella malattia di Parkinson

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state riportate sia negli studi clinici sulla malattia di Parkinson con ropinirolo compresse a rilascio prolungato sia con compresse rivestite con film (a rilascio immediato) a dosi fino a 24 mg al giorno, sia da segnalazioni postmarketing.

Durante gli studi clinici, gli effetti indesiderati più comunemente riportati per compresse di ropinirolo a rilascio prolungato sono state sonnolenza e nausea durante la monoterapia e discinesia durante la terapia aggiuntiva con levodopa.

	In monoterapia	In terapia aggiuntiva
<i>Patologie del sistema immunitario</i>		
Non nota	reazioni di ipersensibilità (inclusi orticaria, angioedema, rash, prurito)	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
Comune	Allucinazioni	
		confusione
Non comune	reazioni psicotiche (diverse dalle allucinazioni) inclusi delirio, illusione, paranoia	
Non nota	<ul style="list-style-type: none">• Comportamento aggressivo*• Disturbi del controllo degli impulsi• 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 (vedere paragrafo 4.4)	

	• Sindrome da disregolazione della dopamina (DDS)	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
Molto comune	sonnolenza sincope	discinesia***
Comune		sonnolenza**
	<ul style="list-style-type: none"> • attacchi di sonno improvvisi • capogiri (incluso vertigini) 	
Non comune	eccessiva sonnolenza diurna	
<i>Patologie vascolari</i>		
Comune		ipotensione posturale, ipotensione
Non comune	ipotensione posturale, ipotensione	
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Molto comune	nausea	nausea****
Comune	vomito, dolore addominale	
	costipazione, bruciore di stomaco	
<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 alle gambe	
	Edema periferico	
Non nota	Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici che include apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore*****	

*Il comportamento aggressivo è stato associato sia con reazioni psicotiche che con sintomi compulsivi

**Sonnolenza è stata riportata molto comunemente negli studi clinici con terapia aggiuntiva con compresse a rilascio immediato e comunemente negli studi clinici con terapia aggiuntiva con compresse a rilascio prolungato.

***Nei pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata, può verificarsi discinesia durante la titolazione iniziale del ropinirolo. È stato dimostrato negli studi clinici che una riduzione della dose della levodopa può migliorare la discinesia (vedere paragrafo 4.2).

****Nausea è stata riportata molto comunemente negli studi clinici con terapia aggiuntiva con compresse a rilascio immediato e comunemente negli studi clinici con terapia aggiuntiva con 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 riportato all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9. Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio con il 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: agonisti della dopamina.

Codice ATC: N04BC04.

Meccanismo d'azione

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

Il ropinirolo allevia la carenza di dopamina che caratterizza la malattia di Parkinson stimolando i recettori dopaminergici dello striato.

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

Efficacia clinica

Uno studio in monoterapia, di 36 settimane, in doppio cieco, con tre periodi di cross-over, condotto su 161 pazienti con malattia di Parkinson nella fase iniziale ha dimostrato che ropinirolo compresse a rilascio prolungato non era inferiore a ropinirolo compresse a rilascio immediato nell'endpoint primario, essendo la differenza del trattamento nel cambiamento rispetto al basale secondo il punteggio motorio della scala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (è stato definito un margine di non-inferiorità di 3 punti nel punteggio motorio UPDRS). La differenza media aggiustata tra ropinirolo compresse a rilascio prolungato e ropinirolo compresse a rilascio immediato all'endpoint dello studio era di -0,7 punti (IC 95%: [-1,51, 0,10], p=0,0842).

In seguito al passaggio immediato ad una dose simile della formulazione alternativa in compresse, non c'è stata alcuna differenza nel profilo degli eventi avversi e meno del 3% dei pazienti ha richiesto un aggiustamento della dose (tutti gli aggiustamenti del dosaggio sono stati aumenti di un livello di dose. Nessun paziente ha richiesto un aumento di dose).

Uno studio in gruppi paralleli, controllato con placebo, in doppio cieco, della durata di 24 settimane con ropinirolo compresse a rilascio prolungato in pazienti con malattia di Parkinson che non erano controllati in maniera ottimale con la levodopa ha dimostrato una superiorità clinicamente rilevante e statisticamente significativa rispetto al placebo nell'endpoint primario, modificazione rispetto al basale nel tempo di risveglio "off" (differenza di trattamento media aggiustata -1,7 ore (95% IC: [-2,34, -1,09], p<0,0001). Ciò veniva supportato da parametri di efficacia secondaria del cambiamento dal basale nel tempo di risveglio totale "on" (+1,7 ore (95% IC: [0,84, 2,13], p<0,0001). È importante notare che non c'è stata indicazione di un aumento rispetto al basale nel tempo di risveglio "on" con discinesie problematiche, sia in base ai dati delle card giornaliere che dai dati UPDRS.

Studio dell'effetto di ropinirolo sulla ripolarizzazione cardiaca

Uno studio approfondito sul QT condotto su volontari sani, maschi e femmine trattati con dosi di 0,5, 1, 2 e 4 mg di ropinirolo compresse a rilascio immediato una volta al giorno ha dimostrato un aumento massimo della durata dell'intervallo QT a una dose di 1 mg, di 3,46 millisecondi (stima del momento) comparabile al placebo. Il limite superiore dell'intervallo di confidenza unilaterale del 95% per l'effetto medio maggiore è stato inferiore a 7,5 millisecondi. L'effetto di ropinirolo a dosi più elevate non è stato valutato in maniera sistematica.

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

In uno studio sullo stato stazionario in 25 pazienti con malattia di Parkinson trattati con 12 mg di ropinirolo compresse a rilascio prolungato una volta al giorno, un pasto ad elevato contenuto di grassi ha aumentato l'esposizione sistemica al ropinirolo come dimostrato da un aumento medio del 20% in AUC e un aumento medio del 44% in C_{max} . T_{max} veniva ritardato di 3,0 ore. Tuttavia, è improbabile che queste alterazioni siano clinicamente rilevanti (ad es. aumentata incidenza di eventi avversi).

L'esposizione sistemica al ropinirolo è comparabile per il ropinirolo compresse a rilascio prolungato e ropinirolo compresse a rilascio immediato sulla base della stessa dose giornaliera.

Distribuzione

Il legame del ropinirolo con le proteine plasmatiche è basso (10-40%). Coerentemente con la sua elevata lipofilia, il ropinirolo mostra un ampio volume di distribuzione (circa 7 L/kg).

Biotrasformazione

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

Eliminazione

Il ropinirolo è eliminato dalla circolazione sistemica con un'emivita media di eliminazione di circa 6 ore. L'aumento nell'esposizione sistemica (C_{max} e AUC) a ropinirolo è approssimativamente proporzionale all'intervallo di dose terapeutica. Non è stato osservato alcun cambiamento nella clearance orale di ropinirolo in seguito a somministrazione orale singola e ripetuta. È stata osservata un'ampia variabilità interindividuale nei parametri farmacocinetici. In seguito a somministrazione allo stato stazionario di ropinirolo compresse a rilascio prolungato, la variabilità interindividuale per C_{max} è stata tra il 30% e il 55% e per AUC è stata tra il 40% e il 70%.

Compromissione renale

Nei pazienti con malattia di Parkinson con insufficienza renale da lieve a moderata non si è osservata alcuna modifica nella farmacocinetica del ropinirolo.

Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti ad emodialisi periodica, la clearance orale di ropinirolo è ridotta di circa il 30%. Clearance orale dei metaboliti SKF-104557 e SKF-89124 sono risultate ridotte anche di circa il 80% e 60%, rispettivamente. Pertanto, la dose massima raccomandata è limitata a 18 mg/die in questi pazienti con malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.2).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

La somministrazione del ropinirolo a ratte gravide a dosi tossiche per la madre ha dato luogo a riduzione del peso corporeo fetale a 60 mg/kg/die (approssimativamente 2 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo), ad aumento delle morti fetali a 90 mg/kg/die (approssimativamente 3 volte la AUC alla dose massima nell'uomo) ed a malformazioni digitali a 150 mg/kg/die (circa 5 volte la AUC alla dose massima nell'uomo). Non vi sono stati effetti teratogeni nel ratto fino a 120 mg/kg/die (circa 4 volte la AUC alla dose massima nell'uomo) e nessuna indicazione di un effetto sullo sviluppo nel coniglio.

Tossicologia

Il profilo tossicologico è principalmente determinato dall'attività farmacologica del ropinirolo: modifiche del comportamento, ipoprolattinemia, diminuzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, ptosi e salivazione. Solo nel ratto albino, è stata osservata una degenerazione retinica in uno studio a lungo termine a dosi elevate (50 mg/kg/die), probabilmente associata ad un aumento dell'esposizione alla luce.

Genotossicità

Non è stata osservata genotossicità nella usuale batteria di test *in vitro* ed *in vivo*.

Cancerogenesi

Da studi di due anni condotti nel topo e nel ratto a dosaggi fino a 50 mg/kg/die non è stato evidenziato alcun effetto cancerogeno nel topo. Nel ratto, le uniche lesioni correlate al farmaco sono state iperplasia delle cellule di Leydig e adenoma testicolare, causate dall'effetto ipoprolattinemico del ropinirolo. Tali lesioni sono da considerarsi un fenomeno specie specifico e non costituiscono un rischio relativamente all'impiego clinico del ropinirolo.

Sicurezza farmacologica

Gli studi *in vitro* hanno mostrato che ropinirolo inibisce le correnti hERG-mediate. L'IC50 è 5 volte più alto della concentrazione plasmatica massima prevista in pazienti trattati con la dose raccomandata più elevata (24 mg/die), vedere 5.1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Ipromellosa di tipo 2208
Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra
Carbomeri 4.00-11.000 cP
Olio di ricino idrogenato
Magnesio stearato

Ropinirolo Sandoz 2 mg compresse a rilascio prolungato:

Rivestimento:

Ipromellosa di tipo 2910
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)

Ropinirolo Sandoz 4 mg e 8 mg compresse a rilascio prolungato:

Rivestimento:

Ipromellosa di tipo 2910
Titanio diossido (E171)
Macrogol 400
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E172)
Ossido di ferro 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 dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Le compresse sono disponibili in scatole da 7, 10, 14, 21, 28, 30, 42, 60, 84 e 90 compresse a rilascio prolungato in blister in OPA/AL/PVC/AL.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz SpA, Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

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

“2 mg compresse a rilascio prolungato” 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819017
“2 mg compresse a rilascio prolungato” 21 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819029
“2 mg compresse a rilascio prolungato” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819031
“2 mg compresse a rilascio prolungato” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819043
“2 mg compresse a rilascio prolungato” 42 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819056
“2 mg compresse a rilascio prolungato” 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819068
“2 mg compresse a rilascio prolungato” 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819070
“2 mg compresse a rilascio prolungato” 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819082
“4 mg compresse a rilascio prolungato” 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819094
“4 mg compresse a rilascio prolungato” 21 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819106
“4 mg compresse a rilascio prolungato” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819118
“4 mg compresse a rilascio prolungato” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819120
“4 mg compresse a rilascio prolungato” 42 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819132
“4 mg compresse a rilascio prolungato” 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819144
“4 mg compresse a rilascio prolungato” 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819157
“4 mg compresse a rilascio prolungato” 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819169
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 10 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819171
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 21 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819183
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819195
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819207
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 42 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819219
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819221
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 84 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819233
“8 mg compresse a rilascio prolungato” 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL AIC n. 040819245

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 9 Agosto 2011

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO