

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ROPINIROLO EG STADA 2 mg compresse a rilascio prolungato
ROPINIROLO EG STADA 4 mg compresse a rilascio prolungato
ROPINIROLO EG STADA 8 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 2 mg di ropinirolo (come ropinirolo cloridrato).
Ogni compressa contiene 4 mg di ropinirolo (come ropinirolo cloridrato).
Ogni compressa contiene 8 mg di ropinirolo (come ropinirolo cloridrato).

Eccipienti con effetto noto

Ogni compressa a rilascio prolungato da 2 mg contiene 1,800 mg di lattosio monoidrato.

Ogni compressa a rilascio prolungato da 4 mg contiene 0,8100 mg di colorante giallo tramonto (E110).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compresse a rilascio prolungato da 2 mg: compresse di colore rosa, rotonde, biconvesse con diametro $6,8 \pm 0,1$ mm e con spessore $5,5 \pm 0,2$ mm.

Compresse a rilascio prolungato da 4 mg: compresse di colore marrone chiaro, ovali, biconvesse con diametro $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$ mm e con spessore $5,3 \pm 0,2$ mm.

Compresse a rilascio prolungato da 8 mg: compresse di colore rosso, ovali, biconvesse con diametro $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$ mm e con spessore $5,2 \pm 0,2$ mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malattia di Parkinson nelle seguenti modalità:

- Trattamento iniziale come monoterapia 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 svanisce o diventa inconsistente, e insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o di tipo "on-off").

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

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

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 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 manifestano effetti indesiderati che non possono tollerare, possono trarre beneficio dal passaggio al trattamento con il ropinirolo compresse a rilascio immediato a 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 a intervalli di una o più settimane, fino a 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 da 2 mg a 4 mg a 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 di riprendere il trattamento ricominciando con la titolazione della dose (vedere sopra).

Quando ROPINIROLO EG STADA 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 ropinirolo compresse a rilascio prolungato. In pazienti affetti da malattia di Parkinson in fase avanzata, in trattamento con ROPINIROLO EG STADA compresse a rilascio prolungato in associazione a levodopa, può verificarsi discinesia durante la fase di titolazione iniziale di ROPINIROLO EG STADA compresse a rilascio prolungato. Negli studi clinici è stato dimostrato che la riduzione della dose di levodopa può migliorare la discinesia (vedere paragrafo 4.8).

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

Interruzione del trattamento

La sospensione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.4).

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 ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) a ROPINIROLO EG STADA compresse a rilascio prolungato

I pazienti possono passare direttamente da ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) a ropinirolo compresse a rilascio prolungato. La dose di ropinirolo compresse a rilascio prolungato si deve basare sulla dose giornaliera totale di ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) che il paziente stava assumendo. La tabella seguente mostra la dose raccomandata di ROPINIROLO EG STADA compresse a rilascio prolungato per i pazienti che precedentemente erano in trattamento con ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato).

Passaggio dal trattamento con ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) a ROPINIROLO EG STADA compresse a rilascio prolungato

Ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) Dose giornaliera totale (mg)	Ropinirolo compresse a rilascio prolungato Dose giornaliera totale (mg)
0,75 – 2,25	2
3 - 4,5	4
6	6
7,5 - 9	8
12	12

15 - 18	16
21	20
24	24

Dopo il passaggio a ROPINIROLO EG STADA compresse a rilascio prolungato, la dose può essere aggiustata in base alla risposta terapeutica (vedere sopra "Titolazione iniziale" e "Regime terapeutico").

Popolazione pediatrica

L'uso di ROPINIROLO EG STADA 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.

Anziani

La clearance del ropinirolo è diminuita di circa il 15% nei pazienti di 65 anni di età e oltre. Nonostante non sia necessario un aggiustamento posologico, la dose di ropinirolo deve essere titolata individualmente, monitorando attentamente la tollerabilità fino all'ottenimento alla risposta clinica ottimale. Nei pazienti di 75 anni e oltre, può essere presa in considerazione una titolazione più lenta durante l'inizio del trattamento.

Compromissione renale

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

Uno studio sull'utilizzo di ropinirolo in pazienti con patologie renali allo stadio terminale (pazienti in emodialisi) ha mostrato che questi pazienti richiedono il seguente aggiustamento della dose: la dose iniziale raccomandata di ROPINIROLO EG STADA è di 2 mg una volta al giorno. Ulteriori incrementi del dosaggio devono considerare la tollerabilità e l'efficacia. La dose massima raccomandata di ROPINIROLO EG STADA in pazienti sottoposti regolarmente a emodialisi è 18 mg/die.

Non è richiesta una dose supplementare dopo l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

Non è stato studiato l'utilizzo di ropinirolo in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina minore di 30 ml/min) che non si sottopongono regolarmente a emodialisi.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

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

ROPINIROLO EG STADA compresse a rilascio prolungato devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, frantumate o divise.

4.3. Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o a qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina <30 ml/min) in pazienti che non si sottopongono regolarmente a emodialisi.
- Compromissione epatica.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ropinirolo è stato associato a sonnolenza e a episodi di attacchi di sonno a esordio improvviso, particolarmente nei pazienti affetti da malattia di Parkinson. Non comunemente sono stati segnalati casi di sonno a esordio improvviso durante lo svolgimento delle attività quotidiane, talvolta senza avviso o segni premonitori. I pazienti in trattamento con ropinirolo, devono essere informati di questo e consigliati di prestare attenzione durante la guida di veicoli o l'utilizzo di macchinari. Pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno a esordio improvviso devono astenersi dalla guida di veicoli o dall'utilizzo di macchinari. Possono essere considerate una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

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

Ropinirolo può indurre sindrome da disregolazione dopaminergica (SDD) risultante in un uso eccessivo del medicinale.

Disturbi del controllo degli impulsi

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

Sindrome neurolettica maligna

Una brusca interruzione della terapia dopaminergica può comportare l'insorgenza di una sindrome neurolettica maligna. Si consiglia quindi di sospendere il trattamento gradualmente (vedere paragrafo 4.2).

ROPINIROLO EG STADA compresse è pensato per rilasciare il farmaco per un periodo superiore alle 24 ore. Se si verifica un rapido transito gastrointestinale, ci può essere il rischio di rilascio incompleto del farmaco, e di residui di farmaco che è passato nelle feci.

A causa del rischio di ipotensione, nei pazienti con gravi patologie 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

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

ROPINIROLO EG STADA 2 mg compresse a rilascio prolungato

ROPINIROLO EG STADA contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

ROPINIROLO EG STADA 4 mg compresse a rilascio prolungato

ROPINIROLO EG STADA contiene il colorante giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

I neurolettici e gli altri antagonisti della dopamina con attività centrale, quali sulpiride o metoclopramide, possono diminuire l'efficacia di ropinirolo e, pertanto, deve essere evitato 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, se la TOS viene introdotta o interrotta durante il trattamento con ropinirolo, può essere necessario un aggiustamento della dose di ropinirolo in funzione della risposta clinica.

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

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

Poiché è noto che il fumo induce il metabolismo del CYP1A2, può rendersi necessario un aggiustamento della dose in pazienti che smettano o inizino a fumare durante il trattamento con ropinirolo.

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

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Studi sull'animale hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché non è noto il potenziale rischio per l'uomo, si raccomanda di non utilizzare il ropinirolo durante la gravidanza, a meno che il potenziale beneficio per la paziente superi il potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Il ropinirolo non deve essere utilizzato dalle madri che allattano al seno, poiché può inibire la lattazione.

Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità umana.

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

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

4.8. Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati segnalati sono elencati di seguito e sono suddivisi per classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Viene specificato se gli effetti indesiderati sono stati segnalati negli studi clinici in monoterapia o in terapia aggiuntiva a levodopa.

Le frequenze sono definite come:

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 decrescente di gravità.

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state segnalate sia nella malattia di Parkinson negli studi clinici con ropinirolo compresse a rilascio prolungato a dosi fino a 24 mg al giorno, sia dalle segnalazioni post-marketing:

	In monoterapia	In terapia aggiuntiva
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		
Non nota	Reazioni di ipersensibilità (inclusi orticaria, angioedema, eruzione cutanea, prurito)	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
Comune	Allucinazioni	Stato confusionale
Non comune	Reazioni psicotiche (diverse da allucinazioni), compresi delirio, delusione, paranoia.	
Non nota	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 ROPINIROLO EG STADA (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").	
Non nota	Comportamento aggressivo*, sindrome da disregolazione dopaminergica (SDD)	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
Molto comune	Sonnolenza	Sonnolenza**
	Sincope	Discinesia***
Comune	Capogiri (incluse vertigini)	
Non comune	Episodi di sonno improvviso all'esordio, eccessiva sonnolenza diurna	
<i>Patologie vascolari</i>		
Comune		Ipotensione posturale o ipotensione
Non comune	Ipotensione posturale o ipotensione	
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Molto comune	Nausea	Nausea***
Comune	Costipazione, bruciore di stomaco Vomito, dolore addominale	
<i>Patologie epatobiliari</i>		
Non nota	Reazioni epatiche, principalmente aumento dei livelli degli enzimi epatici.	
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Comune	Edema periferico Edema degli arti inferiori	
Non nota	Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici che include apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore	

* Il comportamento aggressivo è stato associato a reazioni psicotiche così come i sintomi compulsivi.

** Sonnolenza è stata segnalata molto comunemente nella terapia aggiuntiva con studi clinici su rilascio immediato, e comunemente nella terapia coadiuvante con studi clinici su rilascio prolungato.

*** Nei pazienti con malattia di Parkinson avanzata, può verificarsi discinesia nel corso della titolazione iniziale di ropinirolo. Negli studi clinici è stato dimostrato che una riduzione della dose di levodopa può migliorare la discinesia (vedere paragrafo 4.2).

**** Nausea è stata segnalata molto comunemente nella terapia aggiuntiva con studi clinici su rilascio immediato, e comunemente nella terapia coadiuvante con studi clinici su rilascio prolungato.

Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC04

Meccanismo d'azione

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

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

Il ropinirolo agisce sull'ipotalamo e sull'ipofisi inibendo la secrezione di prolattina.

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 che ropinirolo compresse a rilascio prolungato rispetto a ropinirolo compresse rivestite con film a rilascio immediato non è inferiore 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 corretta, tra ropinirolo compresse a rilascio prolungato e ropinirolo 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).

In seguito al 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 di ropinirolo compresse a rilascio prolungato, in pazienti con malattia di Parkinson non ottimamente controllati da levodopa, ha dimostrato una superiorità clinicamente rilevante e statisticamente significativa rispetto a placebo sull'endpoint primario, nella modifica del valore basale nel tempo di veglia diurna "off" (differenza media corretta 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 state segnalazioni 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 ropinirolo compresse a rilascio immediato 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) rispetto al 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/die 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 ropinirolo compresse a rilascio prolungato, le concentrazioni plasmatiche aumentano lentamente, fino a C_{max} raggiunto generalmente in media tra le 6 e le 10 ore.

In uno studio allo *steady-state* condotto su 25 pazienti con malattia di Parkinson che ricevevano 12 mg di ropinirolo compresse a rilascio prolungato una volta al giorno, un pasto a 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 al ropinirolo risulta paragonabile per il ropinirolo compresse a rilascio prolungato e per il ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) sulla base della stessa posologia giornaliera.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

Il ropinirolo viene eliminato dalla circolazione sistemica con un'emivita media di eliminazione di circa 6 ore. L'aumento della esposizione sistemica (C_{max} e AUC) al ropinirolo risulta all'incirca proporzionale nell'ambito del range posologico terapeutico. Nessun cambiamento nella clearance orale del ropinirolo è stato osservato a seguito di somministrazione orale singola e ripetuta. È stata osservata un'ampia variabilità interindividuale dei parametri farmacocinetici. A seguito della somministrazione allo stato stazionario di ropinirolo compresse a rilascio prolungato, la variabilità interindividuale per la C_{max} è risultata compresa tra 30% e 55% e, per l'AUC, tra 40% e 70%.

Compromissione renale

Non sono stati osservati cambiamenti nella farmacocinetica di ropinirolo nei pazienti con malattia di Parkinson con compromissione renale da lieve a moderata.

Nei pazienti con patologie renali allo stadio terminale sottoposti regolarmente a emodialisi, la clearance orale di ropinirolo è ridotta approssimativamente del 30%. Anche la clearance orale dei metaboliti SKF-104557 e SKF-89124 è ridotta approssimativamente del 80% e 60%. Pertanto, per questi pazienti con malattia di Parkinson, la dose massima raccomandata deve limitarsi a 18 mg/die (vedere paragrafo 4.2).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità riproduttiva

La somministrazione del ropinirolo a ratte gravide, a dosi tossiche per le madri, ha evidenziato riduzione del peso corporeo fetale a 60 mg/kg/die (approssimativamente due volte l'AUC alla dose massima nell'uomo), ad aumento della mortalità fetale a 90 mg/kg/die (circa 3 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo) e a 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 fino a 120 mg/kg/die (circa 4 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo) e, nel coniglio, non sono stati rilevati effetti sullo sviluppo.

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 a un aumento dell'esposizione alla luce.

Genotossicità

Non sono stati osservati fenomeni di genotossicità in una serie abituale di test *in vitro* e *in vivo*.

Cancerogenesi

Da studi di due anni 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 ropinirolo, sono risultate l'iperplasia delle cellule di Leydig e gli adenomi testicolari, riconducibili all'effetto ipoprolattinamico 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

Studi *in vitro* hanno mostrato che il 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:

Ammonio metacrilato copolimero tipo B
Ipromellosa (E464)
Sodio laurilsolfato
Copovidone
Magnesio stearato (E572)

Rivestimento compressa da 2 mg:

Lattosio monoidrato
Ipromellosa (E464)
Titanio diossido (E171)
Triacetina
Ferro ossido rosso (E172)

Rivestimento compressa da 4 mg:

Titanio diossido (E171)
Ipromellosa (E464)
Macrogol 400
Indigo carmine lacca di alluminio (E132)
Giallo tramonto lacca di alluminio (E110)

Rivestimento compressa da 8 mg:

Titanio diossido (E171)
Ipromellosa (E464)
Macrogol 400
Ferro ossido rosso (E172)
Ferro ossido nero (E172)
Ferro ossido giallo (E172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni

Flacone in HDPE: validità dopo prima apertura: 60 giorni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

ROPINIROLO EG STADA è disponibile in blister PVC/PCTFE - alluminio bianco opaco e in flaconi in HDPE di colore bianco opaco provvisti di tappi di forma cilindrica in polipropilene con tre punti di rottura all'anello antimanomissione e apertura per l'inserimento dell'essiccante.

Confezioni da
Blister: 21, 28, 84 compresse a rilascio prolungato.
Flacone: 21, 28, 84 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivanti da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. Via Pavia, 6 - 20136 Milano - Italia

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

040358018 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 21 Compresse in Blister Pvc/Pctfe/Al
040358020 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 28 Compresse in Blister Pvc/Pctfe/Al
040358032 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 84 Compresse in Blister Pvc/Pctfe/Al
040358044 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 21 Compresse in Blister Pvc/Pctfe/Al
040358057 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 28 Compresse in Blister Pvc/Pctfe/Al
040358069 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 84 Compresse in Blister Pvc/Pctfe/Al
040358071 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 21 Compresse in Blister Pvc/Pctfe/Al
040358083 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 28 Compresse in Blister Pvc/Pctfe/Al
040358095 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 84 Compresse in Blister Pvc/Pctfe/Al
040358107 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 21 Compresse in Flacone Hdpe
040358119 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 28 Compresse in Flacone Hdpe
040358121 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 84 Compresse in Flacone Hdpe
040358133 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 21 Compresse in Flacone Hdpe
040358145 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 28 Compresse in Flacone Hdpe
040358158 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 84 Compresse in Flacone Hdpe
040358160 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 21 Compresse in Flacone Hdpe
040358172 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 28 Compresse in Flacone Hdpe
040358184 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 84 Compresse in Flacone Hdpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

25 Ottobre 2012 / 8 Giugno 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO