1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropinirolo Krka 2 mg compresse a rilascio prolungato Ropinirolo Krka 4 mg compresse a rilascio prolungato Ropinirolo Krka 8 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

Eccipiente(i) con effetti noti

Ropinirolo Krka 2 mg compresse a rilascio prolungato

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

Ropinirolo Krka 4 mg compresse a rilascio prolungato
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 154,32 mg di lattosio.

Ropinirolo Krka 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

Compressa 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 del morbo 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 "di fine dose" o "fenomeni on-off").

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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 fino 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 riesca a mantenere 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 utilizzato 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 Ropinírolo Krka 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 Krka compresse a rilascio prolungato, la dose di levodopa è stata gradualmente ridotta di circa il 30%. Nei pazienti con morbo di Parkinson in stadio avanzato, che ricevono ropinirolo compresse a rilascio prolungato in associazione con levodopa, può verificarsi discinesia, durante la titolazione iniziale di ropinirolo 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).

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 (vedere paragrafo 4.4).

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

I pazienti possono passare immediatamente dal ropinirolo compresse a rilascio immediato a Ropinirolo Krka compresse a rilascio prolungato. La dose di Ropinirolo Krka 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 Krka compresse a rilascio prolungato per i pazienti che passano da ropinirolo compresse a rilascio immediato:

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

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

<u>Anziani</u>

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 adattamento della dose durante il periodo iniziale 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'uso di ropinirolo nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale (pazienti in emodialisi) ha mostrato che in questi pazienti è richiesto il seguente aggiustamento dello schema posologico: la dose iniziale raccomandata di ropinirolo 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 ropinirolo compresse a rilascio prolungato è di 18 mg al giorno. Non sono richieste dosi supplementari dopo emodialisi.

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

Popolazione pediatrica

Non è raccomandato l'uso del Ropinirolo Krka compresse a rilascio prolungato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Ropinirolo Krka 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 Krka 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.
- Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min) senza una regolare emodialisi.
- Insufficienza epatica.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il ropinirolo è stato associato a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi, particolarmente nei pazienti affetti dal morbo di Parkinson. Sono stati riportati, raramente, casi di attacchi di sonno improvvisi durante le attività quotidiane, in alcuni casi senza segni premonitori. I pazienti devono essere informati di questo e avvisati 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.

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 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 Krka. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

Sindrome maligna da neurolettici

Sono stati segnalati sintomi suggestivi della sindrome maligna neurolettica con l'improvvisa interruzione della terapia dopaminergica. Si raccomanda quindi di interrompere gradualmente il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici

Per interrompere il trattamento nei pazienti con malattia di Parkinson, il ropinirolo deve essere ridotto gradualmente (vedere paragrafo 4.2). Possono verificarsi eventi avversi non motori quando si riducono gradualmente o si interrompono gli agonisti della dopamina incluso il ropinirolo. I sintomi includono apatia, ansia, depressione, stanchezza, sudorazione e dolore che possono essere gravi. I pazienti devono essere informati prima di interrompere l'agonista della dopamina e devono essere seguiti regolarmente in seguito. In caso di sintomi persistenti, può essere necessario aumentare temporaneamente la dose di ropinirolo (vedere paragrafo 4.8).

<u>Allucinazioni</u>

Le allucinazioni sono note come un effetto collaterale del trattamento con gli agonisti della dopamina e della levodopa. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni.

Ropinirolo 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.

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 Krka contengono 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.

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.

Il ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Uno studio di farmacocinetica (con una dose di ropinirolo a rilascio immediato pari a 2 mg, tre volte al giorno) in pazienti con morbo di Parkinson ha evidenziato che, in seguito alla somministrazione concomitante di ciprofloxacina, i valori di Cmax e AUC per il ropinirolo aumentavano 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 morbo 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.

Aumentate concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in pazienti trattati con alte dosi di estrogeni. Nei pazienti già in terapia ormonale sostitutiva (TOS), il trattamento ropinirolo può essere iniziato nel modo normale. Tuttavia, può essere necessario regolare la dose di ropinirolo, in funzione della risposta clinica, se TOS viene iniziata o interrotta durante il trattamento con ropinirolo.

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'aumentata vigilanza clinica e biologica (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 la paziente superino i potenziali rischi per il feto.

Allattamento al seno

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

<u>Fertilità</u>

Non sono disponibili dati sulla fertilità nell'uomo.

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

Ropinirolo Krka influenza considerevolmente la capacità di guidare veicoli di utilizzare 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 decesso (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 comuni ($\geq 1/10$); comuni ($\geq 1/100$, <1/10); non comuni ($\geq 1/1000$, <1/100); rari ($\geq 1/10.000$, <1/1000), molto rari (<1/10.000), non note (che non possono essere valutate sulla base dei dati disponibili).

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

Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate sia negli studi clinici nella malattia di Parkinson con ropinirolo compresse a rilascio prolungato o rivestite con film (a rilascio immediato) a dosi fino a 24 mg/die, sia da segnalazioni post-marketing:

	In monoterapia	In terapia aggiuntiva	
Disturbi del sistema immunitario			
Non nota	Reazioni di ipersensibilità (inclutanea, prurito).	usi orticaria, angioedema, eruzione	
Disturbi psichiatrici			
Comune	Allucinazioni	Confusione	
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 verificarsi nei pazienti trattati con agonisti dopaminergici incluso ropinirolo (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").		
Non nota	Aggressione* sindrome da disrego	azione dopaminergica	
Patologie del sistema nervoso			
Molto comune	Sonnolenza	Discinesia***	
	Sincope	Sonnolenza**	
Comune	Capogiri (incluse vertigini), improvvisi attacchi di sonno		
Non comune	Eccessiva sonnolenza diurna		
Patologie vascolari			
Comune		Ipotensione posturale, ipotensione	
Non comune	Ipotensione posturale, ipotensione		
Patologie gastrointestinali			
Molto comune	Nausea	Nausea****	
Comune	Stipsi, pirosi gastrica		
	Vomito, dolore addominale		
Patologie epatobiliari			

Non nota	Reazioni epatiche, principalmente aumento degli enzimi epatici	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Comune	Edema periferico	
	Edema agli arti	
Non nota	Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici**** inclusa apatia,	
	ansia, depressione, stanchezza, sudorazione e dolore	

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

- ** Sonnolenza è stata segnalata molto comunemente negli studi clinici in terapia aggiuntiva con le compresse a rilascio immediato, e comunemente negli studi clinici in terapia aggiuntiva con le compresse a rilascio prolungato.
- *** Nei pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata, può presentarsi discinesia durante la titolazione iniziale di ropinirolo. Negli studi clinici è stato osservato che una riduzione della dose di levodopa può migliorare la discinesia (vedere paragrafo 4.2).
- ****Nausea è stata segnalata molto comunemente negli studi clinici in terapia aggiuntiva con le compresse a rilascio immediato, e comunemente negli studi clinici in terapia aggiuntiva con le compresse a rilascio prolungato.

****Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici

Possono verificarsi eventi avversi non motori quando si riducono gradualmente o si interrompono gli agonisti della dopamina incluso il ropinirolo (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 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: farmaci anti-parkinson, agenti dopaminergici, agonisti della dopamina. Codice ATC: N04BC04.

Meccanismo di 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 il morbo di Parkinson stimolando i recettori dopaminergici dello striato.

Il ropinirolo agisce a livello dell'ipotalamo e dell'ipofisi per inibire la secrezione di prolattina.

Efficacia clinica

Uno studio incrociato in tre fasi in doppio cieco della durata di 36 settimane in monoterapia, condotto su 161 pazienti con morbo 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 di dose 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 morbo 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: [1,06, 2,33], p<0,0001) e tempo di risveglio "on" senza discinesie problematiche (+ 1,5 ore (95% CI: [0,85, 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 QT approfondito 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 Cmax viene generalmente raggiunto entro 6-10 ore.

In uno studio sullo stato stazionario in 25 pazienti con morbo 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 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 (Cmax 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 Cmax è stata tra il 30% e il 55% e per AUC è stata tra il 40% e il 70%.

Danno renale

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

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

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 nell'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 plasmatici massima prevista in pazienti trattati con la dose raccomandata più elevata (24 mg/die), vedere paragrafo 5.1.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:
Ipromellosa di tipo 2208
Lattosio monoidrato
Silice colloidale anidra
Carbomeri 4.000-11.000 mPa.s
Olio di ricino idrogenato
Magnesio stearato

Ropinirolo Krka 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 Krka 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

3 anni

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 10, 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

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

AIC n. 040525014 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525026 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 21 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525038 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525040 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525053 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 42 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525065 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525077 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525089 - "2 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister OPA/AI/PVC/AI AIC n. 040525091 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525103 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 21 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525115 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525127 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister OPA/AI/PVC/Al AIC n. 040525139 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 42 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525141 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525154 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525166 - "4 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525178 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525180 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 21 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525192 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 28 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525204 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525216 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 42 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525228 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 60 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525230 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 84 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al AIC n. 040525242 - "8 mg compresse a rilascio prolungato" 90 compresse in blister OPA/Al/PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 22/10/2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO