

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropinirolo Mylan Generics 0,25 mg compresse rivestite con film  
Ropinirolo Mylan Generics 0,5 mg compresse rivestite con film  
Ropinirolo Mylan Generics 1 mg compresse rivestite con film  
Ropinirolo Mylan Generics 2 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,25 mg di ropinirolo (come cloridrato).  
Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di ropinirolo (come cloridrato).  
Ogni compressa rivestita con film contiene 1 mg di ropinirolo (come cloridrato).  
Ogni compressa rivestita con film contiene 2 mg di ropinirolo (come cloridrato).

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 54,25 mg lattosio

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Ropinirolo 0,25 mg: Compresse di colore quasi bianco, di forma a capsula biconvessa, rivestite con film, con linea di frattura su entrambi i lati.

Ropinirolo 0,5 mg: Compresse di colore giallo, di forma a capsula biconvessa, rivestite con film, con linea di frattura su entrambi i lati.

Ropinirolo 1 mg: Compresse di colore verde, di forma a capsula biconvessa, rivestite con film, con linea di frattura su entrambi i lati.

Ropinirolo 2 mg: Compresse di colore rosa, di forma a capsula biconvessa, rivestite con film, con linea di frattura su entrambi i lati.

Le compresse possono essere divise in metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malattia di Parkinson nelle situazioni cliniche seguenti:

- in monoterapia come trattamento iniziale, allo scopo di posticipare l'inizio della terapia con la levodopa
- in associazione al trattamento con la levodopa, durante il corso della malattia, quando l'effetto della terapia con la levodopa dovesse affievolirsi o divenire instabile, provocando in tal modo fluttuazioni nell'effetto terapeutico (fluttuazioni tipo "di fine dose" o "fenomeni on-off").
- Per il trattamento sintomatico della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave (vedere paragrafo 5.1)

## 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

### Adulti

Si raccomanda l'aggiustamento della dose individuale in funzione dell'efficacia e della tollerabilità.

### Morbo di Parkinson

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

### *Inizio del trattamento*

Durante la prima settimana, la dose iniziale di ropinirolo deve essere di 0,25 mg tre volte al giorno (t.i.d.). Successivamente la dose di ropinirolo può essere aumentata di 0,25 mg per ciascuna delle tre somministrazioni giornaliere, secondo lo schema seguente.

Settimana	1	2	3	4
Dose unitaria (mg)	0.25	0.5	0.75	1.0
Dose Totale Giornaliera (mg)	0.75	1.5	2.25	3.0

### *Regime terapeutico*

Al termine della titolazione iniziale della dose, la dose di ropinirolo può essere aumentata settimanalmente tra 0,5 mg e 1 mg per ciascuna delle tre somministrazioni giornaliere (da 1,5 a 3 mg/die).

La risposta al trattamento può essere raggiunta con una dose di ropinirolo compresa tra 3 e 9 mg/die. Nel caso non si ottenga o non si mantenga un sufficiente controllo dei sintomi, la dose di ropinirolo può essere aumentata progressivamente fino a 24 mg/die.

Dosi di ropinirolo superiori ai 24 mg/die non sono state studiate.

Se il trattamento è interrotto per un giorno o più, bisogna iniziare nuovamente con la titolazione della dose (vedere sopra).

Se il ropinirolo viene somministrato in associazione alla terapia con la levodopa, la dose concomitante di levodopa può essere diminuita gradualmente in accordo alla risposta sintomatica. In studi clinici la dose di levodopa è stata ridotta gradualmente fino a circa il 20% in pazienti trattati con ropinirolo come terapia aggiuntiva.

In pazienti con malattia di Parkinson in stato avanzato in terapia combinata con ropinirolo e levodopa, si può verificare discinesia durante la titolazione iniziale di ropinirolo. In studi clinici è stato dimostrato che una riduzione della dose di levodopa può migliorare la discinesia (vedere paragrafo 4.8).

Qualora il ropinirolo venga impiegato in sostituzione di un altro agonista della dopamina, la sospensione del trattamento precedente deve essere effettuata seguendo la guida del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, prima di iniziare la terapia con il ropinirolo.

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

### Sindrome delle gambe senza riposo

Il ropinirolo deve essere assunto immediatamente prima di andare a letto, tuttavia la dose può essere assunta fino a tre ore prima di coricarsi. Il ropinirolo può essere assunto con cibo per migliorare la tolleranza gastrointestinale.

#### *Inizio del trattamento (prima settimana)*

La dose iniziale raccomandata è di 0,25 mg una volta al giorno (somministrata come specificato sopra) per due giorni. Se tale dose risulta ben tollerata, la dose deve essere aumentata a 0,5 mg una volta al giorno per il resto della prima settimana.

#### *Regime terapeutico (dalla seconda settimana in avanti)*

Successivamente alla fase iniziale del trattamento, la dose giornaliera deve essere aumentata fino a quando non si raggiunga la risposta terapeutica ottimale. La dose media negli studi clinici, nei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo moderata o grave, è stata di 2 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 1 mg una volta al giorno nella seconda settimana.

La dose può poi essere aumentata di 0,5 mg a settimana, nel corso delle due settimane successive, fino ad una dose di 2 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti, per raggiungere il miglioramento ottimale, la dose può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 4 mg una volta al giorno. Negli studi clinici la dose è stata aumentata di 0,5 mg ogni settimana fino a 3 mg una volta al giorno e successivamente di 1 mg fino alla dose massima raccomandata di 4 mg una volta al giorno, come riportato in tabella 1.

Dosi superiori a 4 mg una volta al giorno non sono state studiate nei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo.

Tabella 1 Titolazione della dose

Settimana	2	3	4	5*	6*	7*
Dose (mg)/una volta al giorno	1	1.5	2	2.5	3	4

\* Per raggiungere il miglioramento ottimale in alcuni pazienti.

L'efficacia del trattamento con ropinirolo non è stata riscontrata oltre le 12 settimane (vedere paragrafo 5.1). La risposta del paziente al ropinirolo deve essere valutata dopo 12 settimane di trattamento e deve essere rivalutata la necessità di proseguire il trattamento. Se si dovesse sospendere il trattamento per un periodo superiore ad alcuni giorni, il trattamento deve ricominciare dalla titolazione della dose come sopra riportato.

### Informazioni generali per le indicazioni del Morbo di Parkinson e Sindrome delle gambe senza riposo

#### *Bambini e adolescenti*

Non è raccomandato l'uso del ropinirolo nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

#### *Pazienti anziani*

Nei pazienti di 65 anni ed oltre, la clearance del ropinirolo si riduce approssimativamente del 15%. Sebbene non sia richiesto un aggiustamento della dose, la dose di ropinirolo deve essere titolata

individualmente, monitorando attentamente la tollerabilità, fino al raggiungimento della risposta clinica ottimale

#### *Danno renale*

Nei pazienti con danno 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 tipologia di pazienti.

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

#### Morbo di Parkinson

Uno studio sull'uso di ropinirolo in pazienti con insufficienza renale allo stadio finale (pazienti in emodialisi) ha mostrato che, in questi pazienti, è richiesto un aggiustamento della dose come segue: la dose iniziale di ropinirolo deve essere di 0,25 mg tre volte a settimana. I successivi incrementi della dose devono essere basati su tollerabilità ed efficacia. La dose massima raccomandata è di 18 mg/al giorno in pazienti che effettuano regolarmente l'emodialisi. Dosi aggiuntive dopo emodialisi non sono richieste (vedere paragrafo 5.2).

#### Sindrome delle gambe senza riposo

Uno studio sull'uso di ropinirolo in pazienti con insufficienza renale allo stadio finale (pazienti in emodialisi) ha mostrato che, in questi pazienti, è richiesto un aggiustamento della dose come segue: la dose iniziale raccomandata di ropinirolo deve essere di 0,25 mg una volta al giorno. I successivi incrementi della dose devono essere basati su tollerabilità ed efficacia. La dose massima raccomandata è di 3 mg/al giorno in pazienti che effettuano regolarmente l'emodialisi. Dosi aggiuntive dopo emodialisi non sono richieste (vedere paragrafo 5.2).

### **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 emodialisi regolare
- Compromissione epatica.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### **Sonnolenza e episodi di attacchi di sonno improvvisi**

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 inconsapevolmente o senza segni premonitori. I pazienti devono essere informati di questo e consigliati di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari durante il trattamento con il ropinirolo.

Pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari. È opportuno considerare una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

#### **Disturbi psichiatrici o psicotici**

Pazienti affetti da disturbi psichiatrici o psicotici maggiori o con anamnesi di questi disturbi, devono essere trattati con agonisti della dopamina solo dopo un'attenta considerazione del rapporto rischio/beneficio.

#### **Disturbi del controllo degli impulsi**

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi li cura devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi compresi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità,

shopping e spese compulsive, alimentazione incontrollata e compulsiva possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso il ropinirolo. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose/sospensione graduale se si manifestano tali sintomi.

## **Mania**

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

## **Sindrome maligna da neurolettici**

I sintomi riconducibili a una sindrome maligna da neurolettici sono stati segnalati nei casi di interruzione improvvisa di una terapia dopaminergica. Si raccomanda, pertanto, di interrompere gradualmente il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

## **Ipotensione**

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

## **Acatisia neurolettica, tasichinesia, sindrome delle gambe senza riposo secondaria**

Il ropinirolo non deve essere usato per il trattamento di acatisia neurolettica e tasichinesia (tendenza compulsiva a camminare, indotta da neurolettici), o di sindrome delle gambe senza riposo secondaria (causata per esempio da insufficienza renale, anemia da carenza di ferro o gravidanza).

Durante il trattamento con il ropinirolo si può osservare un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo, sintomi che compaiono più precocemente (l'anticipazione dei sintomi durante il giorno), e che si ripresentano nelle prime ore della mattina (ripresa dei sintomi al mattino presto). Se ciò accade, il trattamento deve essere rivisto e può essere preso in considerazione un aggiustamento della dose o la sospensione del trattamento.

## **Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (Dopamine agonist withdrawal syndrome - DAWS).**

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

## **Allucinazioni**

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

## **Eccipienti**

### Lattosio

Questo medicinale contiene anche lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, quali deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### Sodio

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

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non vi sono interazioni farmacocinetiche tra il ropinirolo e la levodopa o il domperidone, tali da rendere necessario un aggiustamento della dose dell'uno o l'altro farmaco.

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.

Aumentate concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in pazienti trattati 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 può essere necessario un aggiustamento della dose di ropinirolo, in funzione della risposta clinica, se la terapia ormonale sostitutiva viene iniziata o interrotta durante il trattamento con ropinirolo.

Il ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Uno studio di farmacocinetica in pazienti con malattia di Parkinson (con ropinirolo alla dose di 2 mg, tre volte al giorno in pazienti parkinsoniani) ha evidenziato che ciprofloxacina aumenta la C<sub>max</sub> e l'AUC di ropinirolo del 60% e 84% rispettivamente, con un potenziale rischio di eventi avversi. Pertanto, in pazienti già in trattamento con il ropinirolo, può essere necessario un aggiustamento della posologia di ropinirolo qualora farmaci noti come inibitori del CYP1A2 (ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina) venissero introdotti o sospesi.

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

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

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

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del ropinirolo in donne in gravidanza. Le concentrazioni di ropinirolo possono aumentare gradualmente durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.2).

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

È stato evidenziato trasferimento di materiale correlato a ropinirolo nel latte di ratti femmina che allattano. Non è noto se ropinirolo o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non possono essere esclusi rischi per il lattante. Il ropinirolo non deve essere usato nelle madri che allattano, in quanto può inibire la lattazione.

#### Fertilità

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

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

Pazienti in trattamento con il ropinirolo che presentano allucinazioni, sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi, devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui una 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 ricorrono e la sonnolenza non si siano risolti (vedere paragrafo 4.4).

### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati riportati sono elencati di seguito e suddivisi per classificazione sistemica organica e frequenza. Le frequenze sono classificate come: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rari ( $< 1/10.000$ ), non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

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

#### Uso del ropinirolo nella sindrome delle gambe senza riposo

Negli studi clinici condotti nella sindrome delle gambe senza riposo la più comune reazione avversa è stata la nausea (circa il 30% dei pazienti). Gli effetti indesiderati sono stati generalmente da lievi a moderati e sono comparsi all'inizio della terapia o al momento dell'incremento della dose e pochi pazienti hanno interrotto lo studio clinico a causa degli effetti indesiderati.

La tabella 2 elenca le reazioni avverse riportate per il ropinirolo negli studi clinici della durata di 12 settimane con incidenze  $> 1,0\%$  rispetto a placebo o quelle non comuni ma note per essere associate al ropinirolo.

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici della durata di 12 settimane nella sindrome delle gambe senza riposo (ropinirolo=309, placebo=307).

<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comuni	Nervosismo
Non comuni	Confusione
Non noti	Sindrome da disregolazione della dopamina
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	

Comuni	Sincope, sonnolenza, capogiri (incluse vertigini).
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comuni	Ipotensione posturale, ipotensione.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comuni	Vomito, nausea,
Comuni	Dolore addominale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comuni	Fatica

Tabella 3: Reazioni avverse riportate in altri studi clinici della sindrome delle gambe senza riposo

<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comuni	Allucinazioni
Non noti	Sindrome da disregolazione della dopamina
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comuni	Anticipazione, ripresa dei sintomi al mattino presto (vedere paragrafo 4.4)

#### Gestione degli effetti indesiderati

Si deve presa in considerazione la riduzione della dose se i pazienti presentano effetti indesiderati significativi. Se gli effetti indesiderati cessano, può essere nuovamente istituito un graduale aumento del dosaggio. Medicinali anti-nausea che non sono antagonisti della dopamina attivi centralmente, quali il domperidone, possono essere utilizzati, se necessario.

Negli studi a lungo termine in aperto sono state riportate non comunemente allucinazioni.

Durante il trattamento con il ropinirolo può essere osservato un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo, sintomi che compaiono più precocemente (l'anticipazione dei sintomi durante il giorno), e che si ripresentano nelle prime ore della mattina (ripresa dei sintomi al mattino presto).

#### Uso del ropinirolo nel Morbo di Parkinson

Il ropinirolo è anche indicato per il trattamento del Morbo di Parkinson. Gli effetti indesiderati sono elencati di seguito e suddivisi per classificazione per sistemi e organi e frequenza. Si osservi che questi effetti indesiderati sono stati riportati in studi clinici come monoterapia o come terapia aggiuntiva alla levodopa.

Le frequenze sono classificate come: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rari ( $< 1/10.000$ ), non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

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

#### Disturbi del sistema immunitario

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

#### Disturbi psichiatrici

Comune: allucinazioni.

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

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

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

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

#### *Uso negli studi in terapia aggiuntiva:*

Comune: confusione.

#### Patologie del sistema nervoso

Molto comune: sonnolenza.

Comune: capogiri (incluso vertigini).

Non comune: episodi di attacchi di sonno improvvisi, sonnolenza diurna eccessiva. Ropinirolo è associato a sonnolenza ed è stato associato, non comunemente, con sonnolenza diurna eccessiva ed episodi di attacchi di sonno improvvisi.

#### *Uso negli studi in monoterapia:*

Molto comune: sincope.

#### *Uso negli studi in terapia aggiuntiva:*

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

#### Patologie vascolari

Non comune: ipotensione posturale, ipotensione.

L'ipotensione posturale o l'ipotensione sono raramente gravi.

#### Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea.

Comune: pirosi gastrica.

#### *Uso negli studi in monoterapia:*

Comune: vomito, dolore addominale.

#### Patologie epatobiliari

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

#### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

*Uso negli studi in monoterapia:*

Comune: edema periferico (incluso edema agli arti inferiori).

Non nota: sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (inclusi apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore).

### **Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici**

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

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

<https://www.aifa.gov.it/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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Sostanze dopaminergiche, agonisti della dopamina.

Codice ATC: N04BC04.

#### *Meccanismo di azione*

Il ropinirolo è un agonista D2/D3 della dopamina non-ergolino simile che stimola i recettori striatali della dopamina.

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

Il ropinirolo inibisce la secrezione di prolattina a causa della sua azione a livello dell'ipotalamo e dell'ipofisi.

#### Studio dell'effetto di ropinirolo sulla ripolarizzazione cardiaca

Uno studio approfondito sul QT condotto su volontari sani di sesso maschile e femminile che hanno ricevuto dosi di 0,5, 1, 2 e 4 mg di compresse rivestite con film (a rilascio immediato) di ropinirolo una volta al giorno ha mostrato un incremento massimo della durata dell'intervallo QT alla dose di 1 mg di 3,46 millisecondi (stima puntuale) rispetto al placebo. Il limite superiore di un lato dell'intervallo di confidenza del 95% per il più grande effetto medio 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 di uno studio approfondito sul QT non indicano un rischio di prolungamento dell'intervallo QT a dosi di ropinirolo fino a 4mg/die. Un rischio di prolungamento dell'intervallo QT non si può escludere poiché uno studio approfondito sul QT a dosi fino a 24 mg /die non è stato effettuato.

## *Efficacia clinica*

### Sindrome delle gambe senza riposo

Il ropinirolo deve essere prescritto solo a pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave. Tale sindrome è rappresentata tipicamente da quei pazienti che soffrono di insonnia o fastidio intenso agli arti.

In quattro studi di efficacia di 12 settimane, i pazienti con sindrome delle gambe senza riposo sono stati randomizzati a ropinirolo o a placebo, e gli effetti sulla scala Internazionale della sindrome delle gambe senza riposo (IRLS) sono stati valutati alla settimana 12 in confronto al basale. La dose media di ropinirolo per i pazienti moderato o gravi è stata di 2 mg/die. In un'analisi combinata dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo moderata o grave, condotta sui quattro studi a 12 settimane, la differenza aggiustata in base al trattamento della variazione rispetto al basale nel punteggio totale della scala IRLS alla settimana 12, l'ultima osservazione/valutazione portata a termine (LOCF), nella popolazione Intention To Treat è stata -4,0 punti (IC95% -5,6; -2,4;  $p < 0,0001$ ; valore basale e settimana 12 LOCF media punti IRLS: ropinirolo 28,4 e 13,5; placebo 28,2 e 17,4).

Uno studio di polisonnografia di 12 settimane controllato con placebo in pazienti con sindrome delle gambe senza riposo ha esaminato l'effetto del trattamento con il ropinirolo sui movimenti periodici delle gambe nel sonno. E' stata riscontrata una differenza statisticamente significativa, tra il ropinirolo e il placebo alla settimana 12 rispetto al basale, sui movimenti periodici delle gambe nel sonno.

Un'analisi combinata dei dati dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo moderata o grave, condotta sui quattro studi a 12 settimane controllati con placebo, ha indicato che i pazienti trattati con il ropinirolo riportavano miglioramenti significativi rispetto al placebo nei parametri della Medical Outcome Study Sleep Scale (punteggi nel range 0-100 eccetto che per la quantità di sonno). Le differenze aggiustate per il trattamento tra il ropinirolo e il placebo sono state: disturbi del sonno (-15,2; IC95% -19,37; -10,94;  $p < 0,0001$ ), quantità di sonno (0,7 ore, IC95% 0,49; 0,94;  $p < 0,0001$ ), adeguatezza di sonno (18,6; IC95% 13,77; 23,45;  $p < 0,0001$ ) e sonnolenza diurna (-7,5; IC95% -10,86; -4,23;  $p < 0,0001$ ).

L'efficacia a lungo termine è stata valutata in uno studio clinico di 26 settimane randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo. I risultati complessivi sono stati di difficile interpretazione a causa della significativa interazione del centro di trattamento e l'alta percentuale di dati mancanti. Non può essere dimostrato nessun mantenimento dell'efficacia a 26 settimane rispetto al placebo.

Negli studi clinici la maggior parte dei pazienti era di origine caucasica.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'assorbimento orale del ropinirolo è rapido. La biodisponibilità del ropinirolo è di circa il 50% (36 - 57%). Ropinirolo in compresse rivestite con film (a rilascio immediato) viene rapidamente assorbito per via orale, con le concentrazioni al picco di ropinirolo che si raggiungono in un tempo mediano pari a 1,5 ore dopo la somministrazione della dose.

Un pasto ricco di grassi riduce il tasso di assorbimento di ropinirolo, come dimostrato da un ritardo nella Tmax media di 2,6 ore e una diminuzione media del 25% della Cmax.

### Distribuzione

Il legame del ropinirolo con le proteine plasmatiche è basso (10-40%).

Grazie alla sua elevata lipofilia, il ropinirolo è caratterizzato da un ampio volume di distribuzione (circa 7 l/kg).

### Biotrasformazione

Ropinirolo è metabolizzato principalmente dall'enzima CYP1A2 del citocromo P450. ed i suoi metaboliti sono prevalentemente escreti per via urinaria. Il principale metabolita 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 dell'esposizione sistemica (C<sub>max</sub> e AUC) di ropinirolo è approssimativamente proporzionale alla dose terapeutica. Non si osserva alcun cambiamento nella clearance orale di ropinirolo a seguito di somministrazione orale singola e ripetuta. E' stata osservata un'ampia variabilità interindividuale nei parametri farmacocinetici.

### Linearità

La farmacocinetica di ropinirolo è nel complesso lineare (C<sub>max</sub> e AUC) nel range terapeutico compreso tra 0,25 mg e 4 mg, dopo una singola dose e dopo dosi ripetute.

### Caratteristiche correlate alla popolazione

La clearance orale di ropinirolo è ridotta di circa il 15% nei pazienti anziani (65 anni o superiore) rispetto ai pazienti più giovani. Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti anziani.

### Danno renale

Nei pazienti con danno renale lieve o moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml / min), non si osserva alcun cambiamento nella farmacocinetica di ropinirolo.

Nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale sottoposti ad emodialisi regolare, la clearance orale di ropinirolo è ridotta di circa il 30%. La clearance orale di metaboliti SKF-104557 e SKF-89124 è stata ridotta di circa il 80% e 60%, rispettivamente. Pertanto, la dose massima raccomandata è limitata a 3 mg/die in pazienti con RLS e a 18 mg/die in pazienti con morbo di Parkinson (vedere paragrafo 4.2).

### Popolazione pediatrica

Dati limitati di farmacocinetica ottenuti negli adolescenti (12-17 anni, n=9) hanno mostrato che l'esposizione sistemica in seguito a dosi singole di 0,125 mg e 0,25 mg era simile a quella osservata negli adulti (vedere anche paragrafo 4.2; sottoparagrafo "Bambini ed adolescenti").

### Gravidanza

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

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

### *Tossicità riproduttiva*

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

La somministrazione di ropinirolo a ratte gravide, a dosaggi tossici per le madri, ha portato ad una riduzione del peso corporeo dei feti alla dose di 60 mg/kg/die (AUC media nei ratti di circa due volte l'AUC più alta alla dose raccomandata massima nell'uomo (Maximum Recommended Human Dose – MHRD)), aumento della mortalità fetale a 90 mg/kg/die (circa 3 volte l'AUC più alta alla MHRD) e malformazioni digitali a 150 mg/kg/die (circa 5 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo). Non vi sono stati effetti teratogeni nel ratto al dosaggio di 120 mg/kg/die (circa 4 volte l'AUC più alta alla MHRD) e, nel coniglio, non vi sono stati elementi indicativi di effetti durante l'organogenesi quando

somministrato da solo a un dosaggio di 20 mg/kg (9,5 volte la C<sub>max</sub> umana media alla MRHD). Tuttavia, la somministrazione a conigli di ropinirolo a 10 mg/kg (4,8 volte la C<sub>max</sub> umana media alla MRHD) in associazione con L-dopa orale ha prodotto una maggior incidenza e gravità di malformazioni digitali rispetto a L-dopa da solo.

#### *Tossicologia*

Il profilo tossicologico è 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 alla dose più elevata (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 ipoprolattinamico del ropinirolo. Tali lesioni sono da considerarsi un fenomeno specie specifico e non costituiscono un rischio relativamente all'impiego clinico del ropinirolo.

#### *Sicurezza farmacologica*

Studi *in vitro* hanno dimostrato che ropinirolo inibisce le correnti hERG-mediate. La IC<sub>50</sub> è 5 volte superiore alla concentrazione plasmatica massima prevista nei pazienti trattati con la massima dose raccomandata (24 mg / die) (vedere paragrafo 5.1).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Lattosio monoidrato

Croscarmellosio sodico

Ipromellosa

Magnesio stearato

Film di rivestimento:

0,25 mg:

Ipromellosa

Titanio diossido (E 171)

Macrogol

Polisorbato

0,5 mg:

Ipromellosa

Titanio diossido (E 171)

Macrogol

Ferro ossido giallo (E 172)

1 mg:

Ipromellosa

Macrogol  
Ferro ossido giallo (E 172)  
Titanio diossido (E 171)  
Carminio d'indaco (E 132)

2 mg:  
Ipromellosa  
Titanio diossido (E 171)  
Macrogol  
Ferro ossido rosso (E 172)  
Ferro ossido giallo (E 172)

## 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3. Periodo di validità

3 anni.

## 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede speciali precauzioni per la conservazione.

## 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di HDPE multidose con chiusura a prova di bambino (PP).

Canister di gel di silice.

Ropinirolo 0,25 mg:	12, 21, 28, 84, 126 compresse rivestite con film
Ropinirolo 0,5 mg:	21, 28, 84, 126 compresse rivestite con film
Ropinirolo 1 mg:	21, 28, 84, 126 compresse rivestite con film
Ropinirolo 2 mg:	21, 28, 84, 126 compresse rivestite con film

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

## 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano - Italia

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

0,25 mg compresse rivestite con film 84 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427011

0,5 mg compresse rivestite con film 84 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427023

1 mg compresse rivestite con film 84 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427035

2 mg compresse rivestite con film 84 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427047

0,25 mg compresse rivestite con film 21 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427062

0,5 mg compresse rivestite con film 21 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427074

1 mg compresse rivestite con film 21 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427086

2 mg compresse rivestite con film 21 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427098

0,25 mg compresse rivestite con film 126 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038427112

0,5 mg compresse rivestite con film 126 compresse in contenitore HDPE --AIC n. 038427124

1 mg compresse rivestite con film 126 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427136

2 mg compresse rivestite con film 126 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427148

0,25 mg compresse rivestite con film 28 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427163

0,5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427175

1 mg compresse rivestite con film 28 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427187

2 mg compresse rivestite con film 28 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427199

0,25 mg compresse rivestite con film 12 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427213

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Marzo 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropinirolo Mylan Generics 5 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 5 mg di ropinirolo (come cloridrato).

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa rivestita con film contiene 54,25 mg lattosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compresse di colore blu, capsula a forma biconvessa, rivestite con film, con linea di frattura su entrambi i lati.

Le compresse possono essere divise in metà uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malattia di Parkinson nelle situazioni cliniche seguenti:

- in monoterapia come trattamento iniziale, allo scopo di posticipare l'inizio della terapia con la levodopa
- in associazione al trattamento con la levodopa, durante il corso della malattia, quando l'effetto della terapia con la 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

Uso orale.

#### Adulti

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

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

#### *Inizio del trattamento*

Durante la prima settimana, la dose iniziale di ropinirolo deve essere di 0,25 mg tre volte al giorno (t.i.d.). Successivamente la dose di ropinirolo può essere aumentata di 0,25 mg per ciascuna delle tre somministrazioni giornaliere, secondo lo schema seguente.

Settimana	1	2	3	4
Dose unitaria (mg)	0.25	0.5	0.75	1.0
Dose Totale Giornaliera (mg)	0.75	1.5	2.25	3.0

#### *Regime terapeutico*

Al termine della titolazione iniziale della dose, la dose di ropinirolo può essere aumentata settimanalmente tra 0,5 mg e 1 mg per ciascuna delle tre somministrazioni giornaliere (da 1,5 a 3 mg/die).

La risposta al trattamento può essere raggiunta con una dose di ropinirolo compresa tra 3 e 9 mg/die. Nel caso non si ottenga o non si mantenga un sufficiente controllo dei sintomi, la dose di ropinirolo può essere aumentata progressivamente fino a 24 mg/die.

Dosi di ropinirolo superiori ai 24 mg/die non sono state studiate.

Se il trattamento è interrotto per un giorno o più, bisogna iniziare nuovamente con la titolazione della dose (vedere sopra).

Se il ropinirolo viene somministrato in associazione alla terapia con la levodopa, la dose concomitante di levodopa può essere diminuita gradualmente in accordo alla risposta sintomatica. In studi clinici la dose di levodopa è stata ridotta gradualmente fino a circa il 20% in pazienti trattati con ropinirolo come terapia aggiuntiva.

In pazienti con malattia di Parkinson in stato avanzato in terapia combinata con ropinirolo e levodopa, si può verificare discinesia durante la titolazione iniziale di ropinirolo. In studi clinici è stato dimostrato che una riduzione della dose di levodopa può migliorare la discinesia (vedere paragrafo 4.8).

Qualora il ropinirolo venga impiegato in sostituzione di un altro agonista della dopamina, la sospensione del trattamento precedente deve essere effettuata seguendo la guida del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, prima di iniziare la terapia con il ropinirolo.

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

Per dosaggi non realizzabili/praticabili con questo medicinale, sono disponibili altri dosaggi di questo medicinale.

#### *Bambini e adolescenti*

Non è raccomandato l'uso del ropinirolo nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

#### *Pazienti anziani*

Nei pazienti di 65 anni ed oltre, la clearance del ropinirolo si riduce approssimativamente del 15%. Sebbene non sia richiesto un aggiustamento della dose, la dose di ropinirolo deve essere titolata individualmente, monitorando attentamente la tollerabilità, fino al raggiungimento della risposta clinica ottimale.

#### *Danno renale*

Nei pazienti con danno 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 tipologia di pazienti.

Uno studio sull'uso di ropinirolo in pazienti con insufficienza renale allo stadio finale (pazienti in emodialisi) ha mostrato che, in questi pazienti, è richiesto un aggiustamento della dose come segue: la dose iniziale di ropinirolo deve essere di 0,25 mg tre volte a settimana. I successivi incrementi della dose devono essere basati su tollerabilità ed efficacia. La dose massima raccomandata è di 18 mg/al giorno in pazienti che effettuano regolarmente l'emodialisi. Dosi aggiuntive dopo emodialisi non sono richieste (vedere paragrafo 5.2).

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

### **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 emodialisi regolare
- Compromissione epatica.

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### **Sonnolenza e episodi di attacchi di sonno improvvisi**

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 inconsapevolmente o senza segni premonitori da parte del paziente. 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.

### **Disturbi psichiatrici o psicotici**

Pazienti affetti da disturbi psichiatrici o psicotici maggiori o con anamnesi di questi disturbi, devono essere trattati con agonisti della dopamina solo dopo un'attenta considerazione del rapporto rischio/beneficio.

### **Disturbi del controllo degli impulsi**

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi li cura devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi compresi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping e spese compulsive, alimentazione incontrollata e compulsiva possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso il ropinirolo. Si deve prendere in considerazione la riduzione della dose/sospensione graduale se si manifestano tali sintomi.

### **Mania**

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

### **Ipotensione**

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

### **Sindrome maligna da neurolettici**

I sintomi riconducibili a una sindrome maligna da neurolettici sono stati segnalati nei casi di interruzione improvvisa di una terapia dopaminergica. Si raccomanda, pertanto, di interrompere gradualmente il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

### **Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (Dopamine agonist withdrawal syndrome - DAWS).**

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

### **Allucinazioni**

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

## **Eccipienti**

### Lattosio

Questo medicinale contiene anche lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, quali deficit totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### Sodio

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

## **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non vi sono interazioni farmacocinetiche tra il ropinirolo e la levodopa o il domperidone, tali da rendere necessario un aggiustamento della dose dell'uno o l'altro farmaco.

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.

Aumentate concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in pazienti trattati con alti dosaggi di estrogeni. Nei pazienti già sottoposti a terapia ormonale sostitutiva (TOS), la terapia con il ropinirolo può essere iniziata secondo i normali schemi terapeutici. Tuttavia, se la terapia ormonale sostitutiva viene iniziata o interrotta durante il trattamento con il ropinirolo, può essere necessario un aggiustamento della dose di ropinirolo, in funzione della risposta al trattamento.

Il ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Uno studio di farmacocinetica in pazienti con malattia di Parkinson (con ropinirolo alla dose di 2 mg, tre volte al giorno in pazienti parkinsoniani) ha evidenziato che ciprofloxacina aumenta la C<sub>max</sub> e l'AUC di ropinirolo del 60% e 84% rispettivamente, con un potenziale rischio di eventi avversi. Pertanto, in pazienti già in trattamento con il ropinirolo, può essere necessario un aggiustamento della posologia di ropinirolo qualora farmaci noti come inibitori del CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina, venissero introdotti o sospesi.

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

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

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

## 4.6. Gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso del ropinirolo in donne in gravidanza. Le concentrazioni di ropinirolo possono aumentare gradualmente durante la gravidanza (vedere paragrafo 5.2).

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

È stato evidenziato trasferimento di materiale correlato a ropinirolo nel latte di ratti femmina che allattano. Non è noto se ropinirolo o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non possono essere esclusi rischi per il lattante. Il ropinirolo non deve essere usato nelle madri che allattano, in quanto può inibire la lattazione.

### Fertilità

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

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

Pazienti in trattamento con il ropinirolo che presentano allucinazioni, sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui una 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 di attacchi di e la sonnolenza non si siano risolti (vedere paragrafo 4.4).

## 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati sono elencati di seguito e suddivisi per classificazione sistemica organica e frequenza. Viene indicato se questi effetti indesiderati sono stati riportati in studi clinici in monoterapia o in terapia aggiuntiva alla levodopa.

Le frequenze sono classificate come: molto comuni ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto rari ( $< 1/10.000$ ), non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

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

### Disturbi del sistema immunitario

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

### Disturbi psichiatrici

Comune: allucinazioni.

Non comune: reazioni psicotiche (diverse da allucinazioni) compresi stato confusionale grave,

delirio e paranoia.

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

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

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

*Uso negli studi in terapia aggiuntiva:*

Comune: confusione.

**Patologie del sistema nervoso**

Molto comune: sonnolenza.

Comune: capogiri (incluso vertigini).

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

Ropinirolo è associato a sonnolenza ed è stato associato non comunemente, con sonnolenza diurna eccessiva ed episodi di attacchi di sonno improvvisi.

*Uso negli studi in monoterapia:*

Molto comune: sincope.

*Uso negli studi in terapia aggiuntiva:*

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

**Patologie vascolari**

Non comune: ipotensione posturale, ipotensione.

L'ipotensione posturale o l'ipotensione sono raramente gravi.

**Patologie gastrointestinali**

Molto comune: nausea.

Comune: pirosi gastrica.

*Uso negli studi in monoterapia:*

Comune: vomito, dolore addominale.

**Patologie epatobiliari**

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

**Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

*Uso negli studi in monoterapia:*

Comune: edema periferico (incluso edema agli arti inferiori).

Non nota:                   sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (inclusi apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore).

### **Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici**

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

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti dopaminergiche, agonisti della dopamina.  
Codice ATC: N04BC04.

#### **Meccanismo d'azione**

Il ropinirolo è un agonista D2/D3 della dopamina non ergolino-simile che stimola i recettori striatali della dopamina.

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

Il ropinirolo inibisce la secrezione di prolattina a causa della sua reazione a livello dell'ipotalamo e dell'ipofisi.

#### **Studio dell'effetto di ropinirolo sulla ripolarizzazione cardiaca**

Uno studio approfondito sul QT condotto su volontari sani di sesso maschile e femminile che hanno ricevuto dosi di 0,5, 1, 2 e 4 mg di compresse rivestite con film (a rilascio immediato) di ropinirolo una volta al giorno ha mostrato un incremento massimo della durata dell'intervallo QT alla dose di 1 mg di 3,46 millisecondi (stima puntuale) rispetto al placebo. Il limite superiore di un lato dell'intervallo di confidenza del 95% per il più grande effetto medio 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 di uno studio approfondito sul QT non indicano un rischio di prolungamento dell'intervallo QT a dosi di ropinirolo fino a 4mg/die. Un rischio di prolungamento dell'intervallo QT non si può escludere poiché uno studio approfondito sul QT a dosi fino a 24 mg /die non è stato effettuato.

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

La biodisponibilità del ropinirolo è di circa il 50% (36 - 57%). Ropinirolo in compresse rivestite con film (a rilascio immediato) viene rapidamente assorbito per via orale, con le concentrazioni al picco di ropinirolo che si raggiungono in un tempo mediano pari a 1,5 ore dopo la somministrazione della dose.

Un pasto ricco di grassi riduce il tasso di assorbimento o di ropinirolo, come dimostrato da un ritardo nella Tmax media di 2,6 ore e una diminuzione media del 25% della Cmax.

### Distribuzione

Il legame del ropinirolo con le proteine plasmatiche è basso (10-40%).

Grazie alla sua elevata lipofilia, il ropinirolo è caratterizzato da un ampio volume di distribuzione (valore medio 7 l/kg)

### Biotrasformazione

Ropinirolo è metabolizzato principalmente dall'enzima CYP1A2 del citocromo P450, ed i suoi metaboliti sono prevalentemente escreti per via urinaria. Il principale metabolita 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 dell'esposizione sistemica (Cmax e AUC) di ropinirolo è approssimativamente proporzionale alla dose terapeutica. Non si osserva alcun cambiamento nella clearance orale di ropinirolo a seguito di somministrazione orale singola e ripetuta. E' stata osservata un'ampia variabilità interindividuale nei parametri farmacocinetici.

### Danno renale

Nei pazienti con morbo di Parkinson e con insufficienza renale lieve o moderata, non si osserva alcun cambiamento nella farmacocinetica di ropinirolo.

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

### Gravidanza

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

## **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

### *Tossicità riproduttiva*

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

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

### *Tossicologia*

Il profilo tossicologico è 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 alla dose più elevata (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*

Studi *in vitro* hanno dimostrato che ropinirolo inibisce le correnti hERG-mediate. La IC<sub>50</sub> è 5 volte superiore alla concentrazione plasmatica massima prevista nei pazienti trattati con la massima dose raccomandata (24 mg / die) (vedere paragrafo 5.1).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Nucleo della compressa:  
Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidrato

Croscarmellosio sodico  
Ipromellosa  
Magnesio stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa  
Titanio diossido (E 171)  
Macrogol  
Polisorbato  
Carminio d'indaco (E 132)

## 6.2. **Incompatibilità**

Non pertinente.

## 6.3. **Periodo di validità**

3 anni.

## 6.4. **Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede speciali precauzioni per la conservazione.

## 6.5. **Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di HDPE multidose con chiusura a prova di bambino (PP).  
Canister di gel di silice.

21, 28, 84 e 126 compresse rivestite con film

## 6.6. **Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano - Italia

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

5 mg compresse rivestite con film 84 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427050

5 mg compresse rivestite con film 21 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427100  
5 mg compresse rivestite con film 126 compresse in contenitore HDPE -AIC n. 038427151  
5 mg compresse rivestite con film 28 compresse in contenitore HDPE - AIC n. 038427201

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

Marzo 2009

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco