

### 1.3.1.1 Riassunto delle caratteristiche del prodotto

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropinirolo AHCL 0,25 mg Compresse rivestite con film

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 0,25 mg di ropinirolo (come cloridrato).

Eccipiente(i): Ciascuna compressa rivestita con film contiene 46,276 mg di lattosio.

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse da bianche a biancastre, rotonde, biconvesse, rivestite con film lisce su entrambi i lati.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropinirolo è indicato 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

È consigliata la titolazione della dose individuale in funzione dell'efficacia e della tollerabilità. Ropinirolo deve essere assunto poco prima di coricarsi la sera, ma può essere tuttavia assunto fino a 3 ore prima di coricarsi. Ropinirolo può essere assunto con il cibo per migliorarne la tollerabilità gastrointestinale.

##### *Inizio del trattamento (1<sup>a</sup> settimana)*

La dose iniziale consigliata è di 0,25 mg una volta al giorno (somministrati come indicato sopra) per 2 giorni. Se questa dose viene tollerata bene, la dose deve essere aumentata a 0,5 mg una volta al giorno per il resto della 1<sup>a</sup> settimana.

##### *Regime terapeutico (dalla 2<sup>a</sup> settimana in poi)*

Seguendo l'inizio del trattamento, la dose giornaliera deve essere aumentata fino a raggiungere la risposta terapeutica ottimale. La dose media nelle sperimentazioni cliniche nei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave, è risultata di 2 mg una volta al giorno.

La dose può essere aumentata ad 1 mg una volta al giorno nella 2<sup>a</sup> settimana. È quindi possibile aumentare la dose di 0,5 mg alla settimana nelle due settimane successive fino ad una dose di 2 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti, per ottenere il miglioramento ottimale, è possibile aumentare la dose gradualmente fino ad un massimo di 4 mg una volta al giorno. Nelle sperimentazioni cliniche, la dose è stata aumentata di 0,5 mg in ciascuna settimana fino a 3 mg una volta al giorno e poi di 1 mg fino alla dose massima consigliata di 4 mg una volta al giorno, come illustrato nella tabella 1.

Le dosi superiori a 4 mg una volta al giorno non sono state studiate nei pazienti affetti dalla 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 ottenere il miglioramento ottimale in alcuni pazienti.

La risposta dei pazienti al ropinirolo deve essere valutata dopo 3 mesi di terapia (vedere paragrafo 5.1). A questo punto si devono considerare la dose prescritta e il bisogno di continuare il trattamento. Se il trattamento viene interrotto per più di qualche giorno, deve essere riavviato titolando la dose come indicato sopra.

### Bambini e adolescenti

A causa dell'assenza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, ropinirolo è sconsigliato per l'uso nei bambini e nelle persone di età inferiore ai 18 anni.

### Anziani

L'eliminazione di ropinirolo è ridotta nei pazienti di oltre 65 anni di età. L'aumento della dose deve essere graduale e titolato in funzione della risposta sintomatica.

### Insufficienza renale

Nessuna titolazione della dose è necessaria nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min).

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).

Insufficienza epatica grave.

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

Ropinirolo non deve essere utilizzato per il trattamento di acatisia neurolettica, tachiminesia (tendenza compulsiva a camminare, indotta da neurolettici) o di sindrome delle gambe senza riposo secondaria (causata ad esempio da insufficienza renale, anemia da carenza di ferro o gravidanza).

Durante il trattamento con ropinirolo, si può osservare un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo che insorgono più precocemente (*augmentation*) e una nuova insorgenza dei sintomi nelle prime ore del mattino (rebound del mattino presto). Se ciò accade, il trattamento deve essere rivisto e può essere presa in considerazione la titolazione posologica o la sospensione del trattamento.

Nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, ropinirolo è stato associato non comunemente a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi (vedere paragrafo 4.8), tuttavia questo fenomeno è molto raro nella sindrome delle gambe senza riposo. Ciononostante i pazienti devono essere informati di questo fenomeno e consigliati di prestare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari nel corso del trattamento con ropinirolo. I pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari durante il trattamento con ropinirolo. Inoltre, è possibile considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

I pazienti affetti da disturbi psicotici maggiori non devono essere trattati con agonisti della dopamina, eccetto nei casi in cui i potenziali benefici siano superiori ai rischi.

Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina per la malattia di Parkinson, incluso Ropinirolo Compresse, sono stati segnalati gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità. Questi disturbi sono stati riferiti specialmente a dosi elevate e sono risultati generalmente reversibili a seguito della riduzione del dosaggio o dell'interruzione del trattamento. In alcuni casi erano presenti fattori di rischio come anamnesi di comportamenti compulsivi (vedere paragrafo 4.8).

Ropinirolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Gli effetti indesiderati devono essere attentamente monitorati.

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

A causa del rischio di ipotensione, i pazienti con gravi malattie cardiovascolari (in particolare insufficienza coronarica) devono essere trattati con cautela.

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

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Uno studio di farmacocinetica (con la dose di ropinirolo di 2 mg, tre volte al giorno) ha rivelato che ciprofloxacina aumenta la  $C_{max}$  e l'AUC di ropinirolo del 60% e dell'84% rispettivamente, con un potenziale rischio di eventi avversi. Pertanto, in pazienti già in trattamento con ropinirolo, può essere necessaria la titolazione della dose di ropinirolo qualora venissero introdotti o sospesi farmaci noti come inibitori del CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina.

Uno studio dell'interazione farmacocinetica tra ropinirolo (alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) e teofillina, un substrato del CYP1A2, non ha rivelato alcuna modifica della farmacocinetica sia di ropinirolo che di teofillina. Non si prevede quindi che ropinirolo competa con il metabolismo di altri farmaci che sono metabolizzati dal CYP1A2.

Sulla base dei dati *in vitro*, alle dosi terapeutiche, ropinirolo ha un potenziale ridotto di inibizione del citocromo P450. È quindi improbabile che ropinirolo influenzi la farmacocinetica di altri farmaci mediante un meccanismo mediato dal citocromo P450.

È noto che il fumo induce il metabolismo del CYP1A2 e per questo motivo può rendersi necessaria la titolazione della dose se i pazienti iniziano o smettono di fumare durante il trattamento con ropinirolo.

Maggiori concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in pazienti trattati con la terapia ormonale sostitutiva. Nelle pazienti già sottoposte a terapia ormonale sostitutiva, il trattamento con ropinirolo può essere iniziato secondo i normali schemi terapeutici. Può essere tuttavia necessario titolare la dose di ropinirolo, in funzione della risposta clinica, se durante la terapia con ropinirolo viene iniziata o interrotta la terapia ormonale sostitutiva.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra ropinirolo e domperidone (farmaco utilizzato per il trattamento di nausea e vomito) che richiederebbero la titolazione della dose di uno dei due farmaci. Il domperidone antagonizza le azioni dopaminergiche di ropinirolo in modo periferico e non attraversa la barriera emato-encefalica. Da questo il suo valore come antiemetico nei pazienti trattati con agonisti della dopamina che agiscono centralmente.

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

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

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di ropinirolo nelle donne in gravidanza.

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

Ropinirolo non deve essere utilizzato nelle madri che allattano, perché può inibire la lattazione.

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

I pazienti trattati con ropinirolo e che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui la ridotta attenzione può mettere loro stessi o gli altri a rischio di gravi lesioni o morte (ad es. utilizzo di macchinari) fino alla risoluzione di questi episodi ricorrenti e della sonnolenza (vedere anche il paragrafo 4.4).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse al farmaco sono elencate di seguito suddivise per classificazione sistemica, organica e frequenza. Le frequenze riferite dagli studi clinici sono determinate come incidenze in eccesso rispetto al placebo e sono classificate come molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10) o non comuni (>1/1.000, <1/100), rare (>1/10.000, <1/100) e molto rare (<1/10.000), incluse le segnalazioni isolate. All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

Negli studi clinici condotti sulla sindrome delle gambe senza riposo, la reazione avversa più comune è stata la nausea (circa il 30% dei pazienti). Gli effetti indesiderati sono risultati normalmente da lievi a moderati e sono comparsi all'inizio della terapia o al momento dell'incremento della dose e pochi pazienti si sono ritirati dagli studi clinici a causa degli effetti indesiderati.

La Tabella 2 elenca le reazioni avverse al farmaco riferite per ropinirolo negli studi clinici della durata di 12 settimane al tasso  $\geq 1,0\%$  rispetto al placebo o a quelle non comunemente riferite ma note per essere associate a ropinirolo.

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

<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comuni	Nervosismo
Non comuni	Confusione

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

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

Durante il trattamento con ropinirolo può essere osservato un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo che si verificano più precocemente (*augmentation*) e che si ripresentano nelle prime ore del mattino (rebound del mattino presto).

#### Trattamento degli effetti indesiderati

Se i pazienti sono affetti da effetti indesiderati significativi, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose. Se l'effetto indesiderato cessa, è possibile effettuare nuovamente l'aumento graduale della dose. I farmaci anti-nausea che sono antagonisti della dopamina non attivi centralmente, come il domperidone, possono essere usati, se necessario.

#### Altra esperienza con ropinirolo

Ropinirolo è anche indicato per il trattamento della malattia di Parkinson. Sono descritte sotto le reazioni avverse riferite nei pazienti con la malattia di Parkinson trattati con ropinirolo in monoterapia e terapia aggiuntiva a dosi fino a 24 mg/giorno, con un'incidenza superiore rispetto a quella osservata con il placebo.

#### Tabella 3: Reazioni avverse riferite negli studi clinici sulla malattia di Parkinson a dosi fino a 24 mg/giorno

<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comuni	Allucinazioni, confusione
Non comuni	Aumento della libido
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comuni	Sincope, discinesia, sonnolenza
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comuni	Nausea
Comuni	Vomito, dolore addominale, pirosi
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comuni	Edema alle gambe

#### Segnalazioni post-marketing

Sono state riferite reazioni psicotiche (eccetto allucinazioni), inclusi delirio, idee fisse, paranoia.

È stato riferito che pazienti trattati con gli agonisti della dopamina per la malattia di Parkinson, incluso Ropinirolo Compresse, particolarmente a dosi elevate, hanno manifestato segni di gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità, in genere reversibili alla riduzione della dose o all'interruzione del trattamento.

Nella malattia di Parkinson, ropinirolo è associato a sonnolenza e non comunemente (>1/1.000, <1/100) ad eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di attacchi improvvisi di sonno, ma questo fenomeno è molto raro nella sindrome delle gambe senza riposo (<1/10.000).

Seguendo la terapia con ropinirolo, è stata riferita non comunemente ipotensione posturale o ipotensione (>1/1.000, <1/100), raramente grave.

Sono stati riferiti casi molto rari di reazioni epatiche (<1/10.000), soprattutto aumento degli enzimi epatici.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Si prevede che i sintomi di sovradosaggio con ropinirolo siano correlati alla sua attività dopaminergica. Questi sintomi possono essere alleviati da un trattamento appropriato con antagonisti della dopamina, come neurolettici o metoclopramide.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agonisti della dopamina, Codice ATC: N04BC04.

#### Meccanismo d'azione

Ropinirolo è un agonista D2/D3 della dopamina non ergolinico che stimola i recettori striatali della dopamina.

#### Efficacia clinica

Ropinirolo Compresse deve essere prescritto soltanto a pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave. La sindrome idiopatica delle gambe senza riposo da moderata a grave è in genere rappresentata da pazienti affetti da insonnia o fastidio severo agli arti.

Nei quattro studi dell'efficacia della durata di 12 settimane, i pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo sono stati randomizzati a ropinirolo o a placebo e gli effetti sui punteggi della scala International Restless Legs Syndrome (IRLS) sono stati confrontati alla settimana 12 rispetto al basale. La dose media di ropinirolo per i pazienti con sindrome moderata-severa è risultata di 2,0 mg/giorno. In un'analisi combinata dei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave condotta sui quattro studi di 12 settimane, la differenza aggiustata secondo il trattamento per il cambiamento rispetto al basale nel punteggio totale della scala IRLS alla settimana 12, Last Observation Carried Forward (LOCF – ultima osservazione riportata), nella popolazione ITT (Intention To Treat) è risultata -4,0 punti (95% IC -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 polisomnografia di 12 settimane controllato con placebo in pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo ha esaminato l'effetto del trattamento con ropinirolo sui movimenti periodici delle gambe nel sonno. È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa sui movimenti periodici delle gambe nel sonno tra ropinirolo e placebo alla settimana 12 rispetto al basale.

Sebbene non siano disponibili dati sufficienti per dimostrare in modo adeguato l'efficacia a lungo termine di ropinirolo nella sindrome delle gambe senza riposo (vedere paragrafo 4.2), in uno studio di 36 settimane, i pazienti che hanno continuato ad assumere ropinirolo hanno mostrato un tasso di ricaduta significativamente inferiore rispetto ai pazienti randomizzati al placebo (33% rispetto a 58%,  $p = 0,0156$ ).



Un'analisi combinata dei dati dei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave, condotta sui quattro studi di 12 settimane controllati con placebo, ha indicato che i pazienti trattati con ropinirolo hanno riferito 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 ropinirolo e placebo sono risultate: disturbi del sonno (-15,2, 95% IC -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), quantità di sonno (0,7 ore, 95% IC 0,49, 0,94);  $p < 0,0001$ ), adeguatezza del sonno (18,6, 95% CI 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) e sonnolenza diurna (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Non è possibile escludere un fenomeno di rebound in seguito all'interruzione del trattamento con ropinirolo (rebound di fine trattamento). Negli studi clinici, sebbene i punteggi medi totali IRLS 7-10 giorni dopo la sospensione della terapia siano risultati più alti nei pazienti trattati con ropinirolo rispetto a quelli trattati con placebo, la severità dei sintomi dopo la sospensione della terapia non ha in genere superato il valore basale nei pazienti trattati con ropinirolo.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La biodisponibilità di ropinirolo è di circa il 50% (36%-57%), e la  $C_{max}$  viene raggiunta in media 1,5 ore dopo l'assunzione della dose. In presenza di cibo, la  $C_{max}$  è ritardata di circa 2,6 ore ed il livello plasmatico di picco è ridotto del 25%, senza alcun effetto sulla quantità biodisponibile. La biodisponibilità di ropinirolo varia considerevolmente da un soggetto all'altro.

### Distribuzione

Il legame di ropinirolo con le proteine plasmatiche non è elevato (<40%), senza alcun effetto sulla distribuzione che è molto ampia (volume di distribuzione dell'ordine di 7 litri/kg).

### Metabolismo

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoforma CYP1A2 del citocromo P450. Nessuno dei numerosi metaboliti che si formano è coinvolto nell'attività risultante del prodotto ed il principale metabolita è 100 volte meno potente di ropinirolo nei modelli animali utilizzati per l'esame della funzione dopaminergica.

### Eliminazione

Ropinirolo immodificato ed i suoi metaboliti sono escreti prevalentemente attraverso i reni. L'emivita di eliminazione di ropinirolo è in media di 6 ore.

### Linearità

La farmacocinetica di ropinirolo è nel complesso lineare ( $C_{max}$  e AUC) nel range terapeutico tra 0,25 mg e 4 mg, dopo la somministrazione di una singola dose e dopo dosi ripetute.

#### Caratteristiche relative alla popolazione

Nei pazienti di oltre 65 anni di età, è possibile una riduzione della clearance sistemica di ropinirolo di circa il 30%.

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min), non si osserva alcuna modifica nella farmacocinetica di ropinirolo. Non sono disponibili dati nei pazienti con insufficienza renale grave.

#### Popolazione pediatrica

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

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

Tossicologia: il profilo tossicologico è determinato principalmente dall'attività farmacologica del farmaco: modifiche del comportamento, ipoprolattinemia, diminuzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, ptosi e salivazione. Solo nel ratto albino, è stata osservata una degenerazione retinica in uno studio a lungo termine a dose elevata (50 mg/kg), probabilmente associata ad un aumento di esposizione alla luce.

Genotossicità: non è stata osservata genotossicità nella consueta batteria di test *in vitro* e *in vivo*.

Cancerogenesi: Da studi della durata di due anni, condotti nel topo e nel ratto a dosi fino a 50 mg/kg, non sono state osservate manifestazioni di qualsiasi effetto cancerogeno nel topo. Nel ratto, le uniche lesioni correlate al farmaco sono risultate l'iperplasia delle cellule di Leydig e l'adenoma testicolare, riconducibili all'effetto ipoprolattinamico di ropinirolo. Queste lesioni sono considerate un fenomeno specie specifico e non costituiscono un rischio relativamente all'uso clinico di ropinirolo.

Tossicità riproduttiva: la somministrazione di ropinirolo a femmine di ratto gravide a dosi tossiche per la madre ha dato luogo ad un peso corporeo fetale ridotto a 60 mg/kg (circa 15 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo), ad aumento della morte fetale a 90 mg/kg (circa 25 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo), ed a malformazioni digitali a 150 mg/kg (circa 40 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo). Non sono stati osservati effetti teratogeni nel ratto a 120 mg/kg (circa 30 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo) e nessuna indicazione di un effetto sullo sviluppo nel coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

### ***Nucleo della compressa:***

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

### ***Rivestimento di film:***

Ipromellosa 6cp (E464)  
Titanio diossido (E171)  
Macrogol 400  
Polisorbato 80 (E433)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Per il contenitore in HDPE (polietilene ad alta densità):  
Il periodo di validità dopo la data di apertura iniziale è 6 mesi.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Le compresse sono contenute in blister di alluminio-alluminio e confezionate nel cartone finale con il foglio illustrativo in confezioni da 21 o 42.

Ropinirolo 0,25 mg Compresse sono contenute in flaconi di HDPE (polietilene ad alta densità) contenenti 28 o 84 compresse, con capsula di gel di silice che funge da essiccante e confezionate in un cartone con un foglio illustrativo.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Accord Healthcare Limited

Sage House, 319, Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF,  
Regno Unito

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

A.I.C. n.

039448016 - 42 Compresse In Blister Al/Al

039448028 - 84 Compresse In Flacone Hdpe

039448105 - 21 Compresse In Blister Al/Al

039448117 - 12 Compresse In Flacone Hdpe

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

Marzo 2010

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

Marzo 2012

### **1.3.1.1 Riassunto delle caratteristiche del prodotto**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ropinirolo AHCL 0,5 mg Compresse rivestite con film

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di ropinirolo (come cloridrato).

Eccipiente(i): Ciascuna compressa rivestita con film contiene 46,010 mg di lattosio.

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

#### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresa rivestita con film.

Compresse gialle, rotonde, biconvesse, rivestite con film lisce su entrambi i lati.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Ropinirolo è indicato 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

È consigliata la titolazione della dose individuale in funzione dell'efficacia e della tollerabilità. Ropinirolo deve essere assunto poco prima di coricarsi la sera, ma può essere tuttavia assunto fino a 3 ore prima di coricarsi. Ropinirolo può essere assunto con il cibo per migliorarne la tollerabilità gastrointestinale.

#### *Inizio del trattamento (1<sup>a</sup> settimana)*

La dose iniziale consigliata è di 0,25 mg una volta al giorno (somministrati come indicato sopra) per 2 giorni. Se questa dose viene tollerata bene, la dose deve essere aumentata a 0,5 mg una volta al giorno per il resto della 1<sup>a</sup> settimana.

#### *Regime terapeutico (dalla 2<sup>a</sup> settimana in poi)*

Seguendo l'inizio del trattamento, la dose giornaliera deve essere aumentata fino a raggiungere la risposta terapeutica ottimale. La dose media nelle sperimentazioni cliniche nei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave, è risultata di 2 mg una volta al giorno.

La dose può essere aumentata ad 1 mg una volta al giorno nella 2<sup>a</sup> settimana. È quindi possibile aumentare la dose di 0,5 mg alla settimana nelle due settimane successive fino ad una dose di 2 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti, per ottenere il miglioramento ottimale, è possibile aumentare la dose gradualmente fino ad un massimo di 4 mg una volta al giorno. Nelle sperimentazioni cliniche, la dose è stata aumentata di 0,5 mg in ciascuna settimana fino a 3 mg una volta al giorno e poi di 1 mg fino alla dose massima consigliata di 4 mg una volta al giorno, come illustrato nella tabella 1.

Le dosi superiori a 4 mg una volta al giorno non sono state studiate nei pazienti affetti dalla 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 ottenere il miglioramento ottimale in alcuni pazienti.

La risposta dei pazienti al ropinirolo deve essere valutata dopo 3 mesi di terapia (vedere paragrafo 5.1). A questo punto si devono considerare la dose prescritta e il bisogno di continuare il trattamento. Se il trattamento viene interrotto per più di qualche giorno, deve essere riavviato titolando la dose come indicato sopra.

### Bambini e adolescenti

A causa dell'assenza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, ropinirolo è sconsigliato per l'uso nei bambini e nelle persone di età inferiore ai 18 anni.

### Anziani

L'eliminazione di ropinirolo è ridotta nei pazienti di oltre 65 anni di età. L'aumento della dose deve essere graduale e titolato in funzione della risposta sintomatica.

### Insufficienza renale

Nessuna titolazione della dose è necessaria nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).

Insufficienza epatica grave.

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

Ropinirolo non deve essere utilizzato per il trattamento di acatisia neurolettica, tachiminesia (tendenza compulsiva a camminare, indotta da neurolettici) o di sindrome delle gambe senza riposo secondaria (causata ad esempio da insufficienza renale, anemia da carenza di ferro o gravidanza).

Durante il trattamento con ropinirolo, si può osservare un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo che insorgono più precocemente (*augmentation*) e una nuova insorgenza dei sintomi nelle prime ore del mattino (*rebound del mattino presto*). Se ciò accade, il trattamento deve essere rivisto e può essere presa in considerazione la titolazione posologica o la sospensione del trattamento.

Nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, ropinirolo è stato associato non comunemente a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi (vedere paragrafo 4.8), tuttavia questo fenomeno è molto raro nella sindrome delle gambe senza riposo. Ciononostante i pazienti devono essere informati di questo fenomeno e consigliati di prestare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari nel corso del trattamento con ropinirolo. I pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari durante il trattamento con ropinirolo. Inoltre, è possibile considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

I pazienti affetti da disturbi psicotici maggiori non devono essere trattati con agonisti della dopamina, eccetto nei casi in cui i potenziali benefici siano superiori ai rischi.

Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina per la malattia di Parkinson, incluso Ropinirolo Compresse, sono stati segnalati gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità. Questi disturbi sono stati riferiti specialmente a dosi elevate e sono risultati generalmente reversibili a seguito della riduzione del dosaggio o dell'interruzione del trattamento. In alcuni casi erano presenti fattori di rischio come anamnesi di comportamenti compulsivi (vedere paragrafo 4.8).

Ropinirolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Gli effetti indesiderati devono essere attentamente monitorati.

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

A causa del rischio di ipotensione, i pazienti con gravi malattie cardiovascolari (in particolare insufficienza coronarica) devono essere trattati con cautela.

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

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Uno studio di farmacocinetica (con la dose di ropinirolo di 2 mg, tre volte al giorno) ha rivelato che ciprofloxacina aumenta la  $C_{max}$  e l'AUC di ropinirolo del 60% e dell'84% rispettivamente, con un potenziale rischio di eventi avversi. Pertanto, in pazienti già in trattamento con ropinirolo, può essere necessaria la titolazione della dose di ropinirolo qualora venissero introdotti o sospesi farmaci noti come inibitori del CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina.

Uno studio dell'interazione farmacocinetica tra ropinirolo (alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) e teofillina, un substrato del CYP1A2, non ha rivelato alcuna modifica della farmacocinetica sia di ropinirolo che di teofillina. Non si prevede quindi che ropinirolo competa con il metabolismo di altri farmaci che sono metabolizzati dal CYP1A2.

Sulla base dei dati *in vitro*, alle dosi terapeutiche, ropinirolo ha un potenziale ridotto di inibizione del citocromo P450. È quindi improbabile che ropinirolo influenzi la

farmacocinetica di altri farmaci mediante un meccanismo mediato dal citocromo P450.

È noto che il fumo induce il metabolismo del CYP1A2 e per questo motivo può rendersi necessaria la titolazione della dose se i pazienti iniziano o smettono di fumare durante il trattamento con ropinirolo.

Maggiori concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in pazienti trattati con la terapia ormonale sostitutiva. Nelle pazienti già sottoposte a terapia ormonale sostitutiva, il trattamento con ropinirolo può essere iniziato secondo i normali schemi terapeutici. Può essere tuttavia necessario titolare la dose di ropinirolo, in funzione della risposta clinica, se durante la terapia con ropinirolo viene iniziata o interrotta la terapia ormonale sostitutiva.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra ropinirolo e domperidone (farmaco utilizzato per il trattamento di nausea e vomito) che richiederebbero la titolazione della dose di uno dei due farmaci. Il domperidone antagonizza le azioni dopaminergiche di ropinirolo in modo periferico e non attraversa la barriera emato-encefalica. Da questo il suo valore come antiemetico nei pazienti trattati con agonisti della dopamina che agiscono centralmente.

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

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

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di ropinirolo nelle donne in gravidanza.

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

Ropinirolo non deve essere utilizzato nelle madri che allattano, perché può inibire la lattazione.

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

I pazienti trattati con ropinirolo e che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sono improvvisi devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui la ridotta attenzione può mettere loro stessi o gli altri a rischio di gravi lesioni o morte (ad es. utilizzo di macchinari) fino alla risoluzione di questi episodi ricorrenti e della sonnolenza (vedere anche il paragrafo 4.4).

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse al farmaco sono elencate di seguito suddivise per classificazione sistemica, organica e frequenza. Le frequenze riferite dagli studi clinici sono



determinate come incidenze in eccesso rispetto al placebo e sono classificate come molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10) o non comuni (>1/1.000, <1/100), rare (>1/10.000, <1/100) e molto rare (<1/10.000), incluse le segnalazioni isolate. All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

Negli studi clinici condotti sulla sindrome delle gambe senza riposo, la reazione avversa più comune è stata la nausea (circa il 30% dei pazienti). Gli effetti indesiderati sono risultati normalmente da lievi a moderati e sono comparsi all'inizio della terapia o al momento dell'incremento della dose e pochi pazienti si sono ritirati dagli studi clinici a causa degli effetti indesiderati.

La Tabella 2 elenca le reazioni avverse al farmaco riferite per ropinirolo negli studi clinici della durata di 12 settimane al tasso  $\geq 1,0\%$  rispetto al placebo o a quelle non comunemente riferite ma note per essere associate a ropinirolo.

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

<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comuni	Nervosismo
Non comuni	Confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Comuni	Sincope, sonnolenza, capogiri (incluse vertigini)
<i>Patologie vascolari</i>	
Non comuni	Ipotensione posturale, ipotensione
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comuni	Vomito, nausea
Comuni	Dolore addominale
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comuni	Affaticamento

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

Durante il trattamento con ropinirolo può essere osservato un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo che si verificano più precocemente (*augmentation*) e che si ripresentano nelle prime ore del mattino (rebound del mattino presto).

#### Trattamento degli effetti indesiderati

Se i pazienti sono affetti da effetti indesiderati significativi, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose. Se l'effetto indesiderato cessa, è possibile effettuare nuovamente l'aumento graduale della dose. I farmaci anti-nausea che sono antagonisti della dopamina non attivi centralmente, come il domperidone, possono essere usati, se necessario.

#### Altra esperienza con ropinirolo

Ropinirolo è anche indicato per il trattamento della malattia di Parkinson. Sono descritte sotto le reazioni avverse riferite nei pazienti con la malattia di Parkinson trattati con ropinirolo in monoterapia e terapia aggiuntiva a dosi fino a 24 mg/giorno, con un'incidenza superiore rispetto a quella osservata con il placebo.

Tabella 3: Reazioni avverse riferite negli studi clinici sulla malattia di Parkinson a dosi fino a 24 mg/giorno

<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comuni	Allucinazioni, confusione
Non comuni	Aumento della libido
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comuni	Sincope, discinesia, sonnolenza
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comuni	Nausea
Comuni	Vomito, dolore addominale, pirosi
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	

Comuni	Edema alle gambe
--------	------------------

### Segnalazioni post-marketing

Sono state riferite reazioni psicotiche (eccetto allucinazioni), inclusi delirio, idee fisse, paranoia.

È stato riferito che pazienti trattati con gli agonisti della dopamina per la malattia di Parkinson, incluso Ropinirolo Compresse, particolarmente a dosi elevate, hanno manifestato segni di gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità, in genere reversibili alla riduzione della dose o all'interruzione del trattamento.

Nella malattia di Parkinson, ropinirolo è associato a sonnolenza e non comunemente ( $>1/1.000$ ,  $<1/100$ ) ad eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di attacchi improvvisi di sonno, ma questo fenomeno è molto raro nella sindrome delle gambe senza riposo ( $<1/10.000$ ).

Seguendo la terapia con ropinirolo, è stata riferita non comunemente ipotensione posturale o ipotensione ( $>1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raramente grave.

Sono stati riferiti casi molto rari di reazioni epatiche ( $<1/10.000$ ), soprattutto aumento degli enzimi epatici.

#### **4.10 Sovradosaggio**

Si prevede che i sintomi di sovradosaggio con ropinirolo siano correlati alla sua attività dopaminergica. Questi sintomi possono essere alleviati da un trattamento appropriato con antagonisti della dopamina, come neurolettici o metoclopramide.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agonisti della dopamina, Codice ATC: N04BC04.

#### Meccanismo d'azione

Ropinirolo è un agonista D2/D3 della dopamina non ergolinico che stimola i recettori striatali della dopamina.

#### Efficacia clinica

Ropinirolo Compresse deve essere prescritto soltanto a pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave. La sindrome idiopatica delle gambe senza riposo da moderata a grave è in genere rappresentata da pazienti affetti da insonnia o fastidio severo agli arti.

Nei quattro studi dell'efficacia della durata di 12 settimane, i pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo sono stati randomizzati a ropinirolo o a placebo e gli effetti sui punteggi della scala International Restless Legs Syndrome (IRLS) sono stati confrontati alla settimana 12 rispetto al basale. La dose media di ropinirolo per i pazienti con sindrome moderata-severa è risultata di 2,0 mg/giorno. In un'analisi combinata dei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave condotta sui quattro studi di 12 settimane, la differenza aggiustata secondo il trattamento per il cambiamento rispetto al basale nel punteggio totale della scala IRLS alla settimana 12, Last Observation Carried Forward (LOCF – ultima osservazione riportata), nella popolazione ITT (Intention To Treat) è risultata -4,0 punti (95% IC -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 polisomnografia di 12 settimane controllato con placebo in pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo ha esaminato l'effetto del trattamento con ropinirolo sui movimenti periodici delle gambe nel sonno. È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa sui movimenti periodici delle gambe nel sonno tra ropinirolo e placebo alla settimana 12 rispetto al basale.

Sebbene non siano disponibili dati sufficienti per dimostrare in modo adeguato l'efficacia a lungo termine di ropinirolo nella sindrome delle gambe senza riposo (vedere paragrafo 4.2), in uno studio di 36 settimane, i pazienti che hanno continuato ad assumere ropinirolo hanno mostrato un tasso di ricaduta significativamente inferiore rispetto ai pazienti randomizzati al placebo (33% rispetto a 58%,  $p = 0,0156$ ).

Un'analisi combinata dei dati dei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave, condotta sui quattro studi di 12 settimane controllati con placebo, ha indicato che i pazienti trattati con ropinirolo hanno riferito 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 ropinirolo e placebo sono risultate: disturbi del sonno (-15,2, 95% IC -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), quantità di sonno (0,7 ore, 95% IC 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), adeguatezza del sonno (18,6, 95% CI 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) e sonnolenza diurna (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Non è possibile escludere un fenomeno di rebound in seguito all'interruzione del trattamento con ropinirolo (rebound di fine trattamento). Negli studi clinici, sebbene i punteggi medi totali IRLS 7-10 giorni dopo la sospensione della terapia siano risultati più alti nei pazienti trattati con ropinirolo rispetto a quelli trattati con placebo, la severità dei sintomi dopo la sospensione della terapia non ha in genere superato il valore basale nei pazienti trattati con ropinirolo.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La biodisponibilità di ropinirolo è di circa il 50% (36%-57%), e la  $C_{max}$  viene raggiunta in media 1,5 ore dopo l'assunzione della dose. In presenza di cibo, la  $C_{max}$  è ritardata di circa 2,6 ore ed il livello plasmatico di picco è ridotto del 25%, senza alcun effetto sulla quantità biodisponibile. La biodisponibilità di ropinirolo varia considerevolmente da un soggetto all'altro.

### Distribuzione

Il legame di ropinirolo con le proteine plasmatiche non è elevato (<40%), senza alcun effetto sulla distribuzione che è molto ampia (volume di distribuzione dell'ordine di 7 litri/kg).

### Metabolismo

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoforma CYP1A2 del citocromo P450. Nessuno dei numerosi metaboliti che si formano è coinvolto nell'attività risultante del prodotto ed il principale metabolita è 100 volte meno potente di ropinirolo nei modelli animali utilizzati per l'esame della funzione dopaminergica.

### Eliminazione

Ropinirolo immodificato ed i suoi metaboliti sono escreti prevalentemente attraverso i reni. L'emivita di eliminazione di ropinirolo è in media di 6 ore.

### Linearità

La farmacocinetica di ropinirolo è nel complesso lineare ( $C_{max}$  e AUC) nel range terapeutico tra 0,25 mg e 4 mg, dopo la somministrazione di una singola dose e dopo dosi ripetute.

### Caratteristiche relative alla popolazione

Nei pazienti di oltre 65 anni di età, è possibile una riduzione della clearance sistemica di ropinirolo di circa il 30%.

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min), non si osserva alcuna modifica nella farmacocinetica di ropinirolo. Non sono disponibili dati nei pazienti con insufficienza renale grave.

### Popolazione pediatrica

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

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Tossicologia: il profilo tossicologico è determinato principalmente dall'attività farmacologica del farmaco: modifiche del comportamento, ipoprolattinemia,

diminuzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, ptosi e salivazione. Solo nel ratto albino, è stata osservata una degenerazione retinica in uno studio a lungo termine a dose elevata (50 mg/kg), probabilmente associata ad un aumento di esposizione alla luce.

Genotossicità: non è stata osservata genotossicità nella consueta batteria di test *in vitro* e *in vivo*.

Cancerogenesi: Da studi della durata di due anni, condotti nel topo e nel ratto a dosi fino a 50 mg/kg, non sono state osservate manifestazioni di qualsiasi effetto cancerogeno nel topo. Nel ratto, le uniche lesioni correlate al farmaco sono risultate l'iperplasia delle cellule di Leydig e l'adenoma testicolare, riconducibili all'effetto ipoprolattinemico di ropinirolo. Queste lesioni sono considerate un fenomeno specie specifico e non costituiscono un rischio relativamente all'uso clinico di ropinirolo.

Tossicità riproduttiva: la somministrazione di ropinirolo a femmine di ratto gravide a dosi tossiche per la madre ha dato luogo ad un peso corporeo fetale ridotto a 60 mg/kg (circa 15 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo), ad aumento della morte fetale a 90 mg/kg (circa 25 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo), ed a malformazioni digitali a 150 mg/kg (circa 40 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo). Non sono stati osservati effetti teratogeni nel ratto a 120 mg/kg (circa 30 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo) e nessuna indicazione di un effetto sullo sviluppo nel coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### ***Nucleo della compressa:***

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

#### ***Rivestimento di film:***

Ipromellosa 6cp (E464)  
Macrogol 400  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Indigo carmine - lacca alluminio (E132)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Per il contenitore in HDPE (polietilene ad alta densità):  
Il periodo di validità dopo la data di apertura iniziale è 6 mesi.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Le compresse sono contenute in blister di alluminio-alluminio e confezionate nel cartone finale con il foglio illustrativo in confezioni da 21 o 42.

Ropinirolo 0,5 mg Compresse sono contenute in flaconi di HDPE (polietilene ad alta densità) contenenti 28 o 84 compresse, con capsula di gel di silice che funge da essiccante e confezionate in un cartone con un foglio illustrativo.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319, Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF,  
Regno Unito

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

A.I.C.n.  
039448030 - 42 Compresse In Blister Al/Al  
039448042 - 84 Compresse In Flacone Hdpe  
039448129 - 28 Compresse In Flacone Hdpe  
039448131 - 21 Compresse In Blister Al/Al

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

Marzo 2010

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

Marzo 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

m1-3-1-spc ropinirolo ahcl 0.5 mg\_rev01\_03\_12

24

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*



### 1.3.1.1 Riassunto delle caratteristiche del prodotto

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropinirolo AHCL 1 mg Compresse rivestite con film

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 1 mg di ropinirolo (come cloridrato).

Eccipiente(i): Ciascuna compressa rivestita con film contiene 45,468 mg di lattosio.

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse verdi, rotonde, biconvesse, rivestite con film lisce su entrambi i lati.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropinirolo è indicato 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

È consigliata la titolazione della dose individuale in funzione dell'efficacia e della tollerabilità. Ropinirolo deve essere assunto poco prima di coricarsi la sera, ma può essere tuttavia assunto fino a 3 ore prima di coricarsi. Ropinirolo può essere assunto con il cibo per migliorarne la tollerabilità gastrointestinale.

##### *Inizio del trattamento (1<sup>a</sup> settimana)*

La dose iniziale consigliata è di 0,25 mg una volta al giorno (somministrati come indicato sopra) per 2 giorni. Se questa dose viene tollerata bene, la dose deve essere aumentata a 0,5 mg una volta al giorno per il resto della 1<sup>a</sup> settimana.

##### *Regime terapeutico (dalla 2<sup>a</sup> settimana in poi)*

Seguendo l'inizio del trattamento, la dose giornaliera deve essere aumentata fino a raggiungere la risposta terapeutica ottimale. La dose media nelle sperimentazioni

cliniche nei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave, è risultata di 2 mg una volta al giorno.

La dose può essere aumentata ad 1 mg una volta al giorno nella 2<sup>a</sup> settimana. È quindi possibile aumentare la dose di 0,5 mg alla settimana nelle due settimane successive fino ad una dose di 2 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti, per ottenere il miglioramento ottimale, è possibile aumentare la dose gradualmente fino ad un massimo di 4 mg una volta al giorno. Nelle sperimentazioni cliniche, la dose è stata aumentata di 0,5 mg in ciascuna settimana fino a 3 mg una volta al giorno e poi di 1 mg fino alla dose massima consigliata di 4 mg una volta al giorno, come illustrato nella tabella 1.

Le dosi superiori a 4 mg una volta al giorno non sono state studiate nei pazienti affetti dalla 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 ottenere il miglioramento ottimale in alcuni pazienti.

La risposta dei pazienti al ropinirolo deve essere valutata dopo 3 mesi di terapia (vedere paragrafo 5.1). A questo punto si devono considerare la dose prescritta e il bisogno di continuare il trattamento. Se il trattamento viene interrotto per più di qualche giorno, deve essere riavviato titolando la dose come indicato sopra.

#### Bambini e adolescenti

A causa dell'assenza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, ropinirolo è sconsigliato per l'uso nei bambini e nelle persone di età inferiore ai 18 anni.

#### Anziani

L'eliminazione di ropinirolo è ridotta nei pazienti di oltre 65 anni di età. L'aumento della dose deve essere graduale e titolato in funzione della risposta sintomatica.

#### Insufficienza renale

Nessuna titolazione della dose è necessaria nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).

Insufficienza epatica grave.

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

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

Durante il trattamento con ropinirolo, si può osservare un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo che insorgono più precocemente (*augmentation*) e una nuova insorgenza dei sintomi nelle prime ore del mattino (rebound del mattino presto). Se ciò accade, il trattamento deve essere rivisto e può essere presa in considerazione la titolazione posologica o la sospensione del trattamento.

Nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, ropinirolo è stato associato non comunemente a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi (vedere paragrafo 4.8), tuttavia questo fenomeno è molto raro nella sindrome delle gambe senza riposo. Ciononostante i pazienti devono essere informati di questo fenomeno e consigliati di prestare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari nel corso del trattamento con ropinirolo. I pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari durante il trattamento con ropinirolo. Inoltre, è possibile considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

I pazienti affetti da disturbi psicotici maggiori non devono essere trattati con agonisti della dopamina, eccetto nei casi in cui i potenziali benefici siano superiori ai rischi.

Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina per la malattia di Parkinson, incluso Ropinirolo Compresse, sono stati segnalati gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità. Questi disturbi sono stati riferiti specialmente a dosi elevate e sono risultati generalmente reversibili a seguito della riduzione del dosaggio o dell'interruzione del trattamento. In alcuni casi erano presenti fattori di rischio come anamnesi di comportamenti compulsivi (vedere paragrafo 4.8).

Ropinirolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Gli effetti indesiderati devono essere attentamente monitorati.

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

A causa del rischio di ipotensione, i pazienti con gravi malattie cardiovascolari (in particolare insufficienza coronarica) devono essere trattati con cautela.

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

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Uno studio di farmacocinetica (con la dose di ropinirolo di 2 mg, tre volte al giorno) ha rivelato che ciprofloxacina aumenta la  $C_{max}$  e l'AUC di ropinirolo del 60% e dell'84% rispettivamente, con un potenziale rischio di eventi avversi. Pertanto, in pazienti già in trattamento con ropinirolo, può essere necessaria la titolazione della dose di ropinirolo qualora venissero introdotti o sospesi farmaci noti come inibitori del CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina.

Uno studio dell'interazione farmacocinetica tra ropinirolo (alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) e teofillina, un substrato del CYP1A2, non ha rivelato alcuna modifica della farmacocinetica sia di ropinirolo che di teofillina. Non si prevede quindi che ropinirolo competa con il metabolismo di altri farmaci che sono metabolizzati dal CYP1A2.

Sulla base dei dati *in vitro*, alle dosi terapeutiche, ropinirolo ha un potenziale ridotto di inibizione del citocromo P450. È quindi improbabile che ropinirolo influenzi la farmacocinetica di altri farmaci mediante un meccanismo mediato dal citocromo P450.

È noto che il fumo induce il metabolismo del CYP1A2 e per questo motivo può rendersi necessaria la titolazione della dose se i pazienti iniziano o smettono di fumare durante il trattamento con ropinirolo.

Maggiori concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in pazienti trattati con la terapia ormonale sostitutiva. Nelle pazienti già sottoposte a terapia ormonale sostitutiva, il trattamento con ropinirolo può essere iniziato secondo i normali schemi terapeutici. Può essere tuttavia necessario titolare la dose di ropinirolo, in funzione della risposta clinica, se durante la terapia con ropinirolo viene iniziata o interrotta la terapia ormonale sostitutiva.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra ropinirolo e domperidone (farmaco utilizzato per il trattamento di nausea e vomito) che richiederebbero la titolazione della dose di uno dei due farmaci. Il domperidone antagonizza le azioni dopaminergiche di ropinirolo in modo periferico e non attraversa la barriera emato-encefalica. Da questo il suo valore come antiemetico nei pazienti trattati con agonisti della dopamina che agiscono centralmente.

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

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

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di ropinirolo nelle donne in gravidanza.

Gli studi negli animali hanno mostrato la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché non è noto il rischio potenziale per l'uomo, si consiglia di non utilizzare

ripinirolo durante la gravidanza, a meno che i potenziali benefici superino il rischio potenziale per il feto.

Ropinirolo non deve essere utilizzato nelle madri che allattano, perché può inibire la lattazione.

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

I pazienti trattati con ropinirolo e che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui la ridotta attenzione può mettere loro stessi o gli altri a rischio di gravi lesioni o morte (ad es. utilizzo di macchinari) fino alla risoluzione di questi episodi ricorrenti e della sonnolenza (vedere anche il paragrafo 4.4).

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco sono elencate di seguito suddivise per classificazione sistemica, organica e frequenza. Le frequenze riferite dagli studi clinici sono determinate come incidenze in eccesso rispetto al placebo e sono classificate come molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10) o non comuni (>1/1.000, <1/100), rare (>1/10.000, <1/100) e molto rare (<1/10.000), incluse le segnalazioni isolate. All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

Negli studi clinici condotti sulla sindrome delle gambe senza riposo, la reazione avversa più comune è stata la nausea (circa il 30% dei pazienti). Gli effetti indesiderati sono risultati normalmente da lievi a moderati e sono comparsi all'inizio della terapia o al momento dell'incremento della dose e pochi pazienti si sono ritirati dagli studi clinici a causa degli effetti indesiderati.

La Tabella 2 elenca le reazioni avverse al farmaco riferite per ropinirolo negli studi clinici della durata di 12 settimane al tasso  $\geq 1,0\%$  rispetto al placebo o a quelle non comunemente riferite ma note per essere associate a ropinirolo.

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

<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comuni	Nervosismo
Non comuni	Confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	

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

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

Durante il trattamento con ropinirolo può essere osservato un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo che si verificano più precocemente (*augmentation*) e che si ripresentano nelle prime ore del mattino (rebound del mattino presto).

#### Trattamento degli effetti indesiderati

Se i pazienti sono affetti da effetti indesiderati significativi, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose. Se l'effetto indesiderato cessa, è possibile effettuare nuovamente l'aumento graduale della dose. I farmaci anti-nausea che sono antagonisti della dopamina non attivi centralmente, come il domperidone, possono essere usati, se necessario.

#### Altra esperienza con ropinirolo

Ropinirolo è anche indicato per il trattamento della malattia di Parkinson. Sono descritte sotto le reazioni avverse riferite nei pazienti con la malattia di Parkinson trattati con ropinirolo in monoterapia e terapia aggiuntiva a dosi fino a 24 mg/giorno, con un'incidenza superiore rispetto a quella osservata con il placebo.

#### Tabella 3: Reazioni avverse riferite negli studi clinici sulla malattia di Parkinson a dosi fino a 24 mg/giorno

<i>Disturbi psichiatrici</i>
------------------------------

Comuni	Allucinazioni, confusione
Non comuni	Aumento della libido
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comuni	Sincope, discinesia, sonnolenza
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comuni	Nausea
Comuni	Vomito, dolore addominale, pirosi
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comuni	Edema alle gambe

#### Segnalazioni post-marketing

Sono state riferite reazioni psicotiche (eccetto allucinazioni), inclusi delirio, idee fisse, paranoia.

È stato riferito che pazienti trattati con gli agonisti della dopamina per la malattia di Parkinson, incluso Ropinirolo Compresse, particolarmente a dosi elevate, hanno manifestato segni di gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità, in genere reversibili alla riduzione della dose o all'interruzione del trattamento.

Nella malattia di Parkinson, ropinirolo è associato a sonnolenza e non comunemente (>1/1.000, <1/100) ad eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di attacchi improvvisi di sonno, ma questo fenomeno è molto raro nella sindrome delle gambe senza riposo (<1/10.000).

Seguendo la terapia con ropinirolo, è stata riferita non comunemente ipotensione posturale o ipotensione (>1/1.000, <1/100), raramente grave.

Sono stati riferiti casi molto rari di reazioni epatiche (<1/10.000), soprattutto aumento degli enzimi epatici.

#### **4.11 Sovradosaggio**

Si prevede che i sintomi di sovradosaggio con ropinirolo siano correlati alla sua attività dopaminergica. Questi sintomi possono essere alleviati da un trattamento appropriato con antagonisti della dopamina, come neurolettici o metoclopramide.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agonisti della dopamina, Codice ATC: N04BC04.

#### Meccanismo d'azione

Ropinirolo è un agonista D2/D3 della dopamina non ergolinico che stimola i recettori striatali della dopamina.

#### Efficacia clinica

Ropinirolo Compresse deve essere prescritto soltanto a pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave. La sindrome idiopatica delle gambe senza riposo da moderata a grave è in genere rappresentata da pazienti affetti da insonnia o fastidio severo agli arti.

Nei quattro studi dell'efficacia della durata di 12 settimane, i pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo sono stati randomizzati a ropinirolo o a placebo e gli effetti sui punteggi della scala International Restless Legs Syndrome (IRLS) sono stati confrontati alla settimana 12 rispetto al basale. La dose media di ropinirolo per i pazienti con sindrome moderata-severa è risultata di 2,0 mg/giorno. In un'analisi combinata dei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave condotta sui quattro studi di 12 settimane, la differenza aggiustata secondo il trattamento per il cambiamento rispetto al basale nel punteggio totale della scala IRLS alla settimana 12, Last Observation Carried Forward (LOCF – ultima osservazione riportata), nella popolazione ITT (Intention To Treat) è risultata -4,0 punti (95% IC -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 polisomnografia di 12 settimane controllato con placebo in pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo ha esaminato l'effetto del trattamento con ropinirolo sui movimenti periodici delle gambe nel sonno. È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa sui movimenti periodici delle gambe nel sonno tra ropinirolo e placebo alla settimana 12 rispetto al basale.

Sebbene non siano disponibili dati sufficienti per dimostrare in modo adeguato l'efficacia a lungo termine di ropinirolo nella sindrome delle gambe senza riposo (vedere paragrafo 4.2), in uno studio di 36 settimane, i pazienti che hanno continuato ad assumere ropinirolo hanno mostrato un tasso di ricaduta significativamente inferiore rispetto ai pazienti randomizzati al placebo (33% rispetto a 58%,  $p = 0,0156$ ).

Un'analisi combinata dei dati dei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave, condotta sui quattro studi di 12 settimane controllati con placebo, ha indicato che i pazienti trattati con ropinirolo hanno riferito 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 ropinirolo e placebo sono risultate: disturbi del sonno (-15,2, 95% IC -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), quantità di sonno (0,7 ore, 95% IC 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), adeguatezza del sonno (18,6, 95% CI 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) e sonnolenza diurna (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Non è possibile escludere un fenomeno di rebound in seguito all'interruzione del trattamento con ropinirolo (rebound di fine trattamento). Negli studi clinici, sebbene i punteggi medi totali IRLS 7-10 giorni dopo la sospensione della terapia siano risultati più alti nei pazienti trattati con ropinirolo rispetto a quelli trattati con placebo, la severità dei sintomi dopo la sospensione della terapia non ha in genere superato il valore basale nei pazienti trattati con ropinirolo.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La biodisponibilità di ropinirolo è di circa il 50% (36%-57%), e la  $C_{max}$  viene raggiunta in media 1,5 ore dopo l'assunzione della dose. In presenza di cibo, la  $C_{max}$  è ritardata di circa 2,6 ore ed il livello plasmatico di picco è ridotto del 25%, senza alcun effetto sulla quantità biodisponibile. La biodisponibilità di ropinirolo varia considerevolmente da un soggetto all'altro.

### Distribuzione

Il legame di ropinirolo con le proteine plasmatiche non è elevato (<40%), senza alcun effetto sulla distribuzione che è molto ampia (volume di distribuzione dell'ordine di 7 litri/kg).

### Metabolismo

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoforma CYP1A2 del citocromo P450. Nessuno dei numerosi metaboliti che si formano è coinvolto nell'attività risultante del prodotto ed il principale metabolita è 100 volte meno potente di ropinirolo nei modelli animali utilizzati per l'esame della funzione dopaminergica.

### Eliminazione

Ropinirolo immodificato ed i suoi metaboliti sono escreti prevalentemente attraverso i reni. L'emivita di eliminazione di ropinirolo è in media di 6 ore.

### Linearità

La farmacocinetica di ropinirolo è nel complesso lineare ( $C_{max}$  e AUC) nel range terapeutico tra 0,25 mg e 4 mg, dopo la somministrazione di una singola dose e dopo dosi ripetute.

### Caratteristiche relative alla popolazione

Nei pazienti di oltre 65 anni di età, è possibile una riduzione della clearance sistemica di ropinirolo di circa il 30%.

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min), non si osserva alcuna modifica nella farmacocinetica di ropinirolo. Non sono disponibili dati nei pazienti con insufficienza renale grave.

#### Popolazione pediatrica

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

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

Tossicologia: il profilo tossicologico è determinato principalmente dall'attività farmacologica del farmaco: modifiche del comportamento, ipoprolattinemia, diminuzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, ptosi e salivazione. Solo nel ratto albino, è stata osservata una degenerazione retinica in uno studio a lungo termine a dose elevata (50 mg/kg), probabilmente associata ad un aumento di esposizione alla luce.

Genotossicità: non è stata osservata genotossicità nella consueta batteria di test *in vitro* e *in vivo*.

Cancerogenesi: Da studi della durata di due anni, condotti nel topo e nel ratto a dosi fino a 50 mg/kg, non sono state osservate manifestazioni di qualsiasi effetto cancerogeno nel topo. Nel ratto, le uniche lesioni correlate al farmaco sono risultate l'iperplasia delle cellule di Leydig e l'adenoma testicolare, riconducibili all'effetto ipoprolattinemico di ropinirolo. Queste lesioni sono considerate un fenomeno specie specifico e non costituiscono un rischio relativamente all'uso clinico di ropinirolo.

Tossicità riproduttiva: la somministrazione di ropinirolo a femmine di ratto gravide a dosi tossiche per la madre ha dato luogo ad un peso corporeo fetale ridotto a 60 mg/kg (circa 15 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo), ad aumento della morte fetale a 90 mg/kg (circa 25 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo), ed a malformazioni digitali a 150 mg/kg (circa 40 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo). Non sono stati osservati effetti teratogeni nel ratto a 120 mg/kg (circa 30 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo) e nessuna indicazione di un effetto sullo sviluppo nel coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

***Nucleo della compressa:***

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Magnesio stearato

***Rivestimento della compressa:***

Ipromellosa 6cp (E464)  
Macrogol 400  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Indigo carmine - lacca alluminio (E132)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Per il contenitore in HDPE (polietilene ad alta densità):  
Il periodo di validità dopo la data di apertura iniziale è 6 mesi.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Le compresse sono contenute in blister di alluminio-alluminio e confezionate nel cartone finale con il foglio illustrativo in confezioni da 21 e 42.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Ropinirolo 1 mg Compresse sono contenute in flaconi di HDPE (polietilene ad alta densità) contenenti 84 compresse, con capsula di gel di silice che funge da essiccante e confezionate in un cartone con un foglio illustrativo.

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

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319, Pinner Road,  
North Harrow,

Middlesex, HA1 4HF,  
Regno Unito

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

A.I.C.n.  
039448055 - 84 Compresse In Flacone Hdpe  
039448067 - 21 Compresse In Blister Al/Al  
039448079 - 42 Compresse In Blister Al/Al

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

Marzo 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2012

Agenzia Italiana del Farmaco

### 1.3.1.1 Riassunto delle caratteristiche del prodotto

#### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropinirolo AHCL 2 mg Compresse rivestite con film

#### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 2 mg di ropinirolo (come cloridrato).

Eccipiente(i): Ciascuna compressa rivestita con film contiene 44,384 mg di lattosio.

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

#### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rosa, rotonde, biconvesse, rivestite con film lisce su entrambi i lati.

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ropinirolo è indicato 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

È consigliata la titolazione della dose individuale in funzione dell'efficacia e della tollerabilità. Ropinirolo deve essere assunto poco prima di coricarsi la sera, ma può essere tuttavia assunto fino a 3 ore prima di coricarsi. Ropinirolo può essere assunto con il cibo per migliorarne la tollerabilità gastrointestinale.

##### *Inizio del trattamento (1<sup>a</sup> settimana)*

La dose iniziale consigliata è di 0,25 mg una volta al giorno (somministrati come indicato sopra) per 2 giorni. Se questa dose viene tollerata bene, la dose deve essere aumentata a 0,5 mg una volta al giorno per il resto della 1<sup>a</sup> settimana.

##### *Regime terapeutico (dalla 2<sup>a</sup> settimana in poi)*

Seguendo l'inizio del trattamento, la dose giornaliera deve essere aumentata fino a raggiungere la risposta terapeutica ottimale. La dose media nelle sperimentazioni

cliniche nei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave, è risultata di 2 mg una volta al giorno.

La dose può essere aumentata ad 1 mg una volta al giorno nella 2<sup>a</sup> settimana. È quindi possibile aumentare la dose di 0,5 mg alla settimana nelle due settimane successive fino ad una dose di 2 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti, per ottenere il miglioramento ottimale, è possibile aumentare la dose gradualmente fino ad un massimo di 4 mg una volta al giorno. Nelle sperimentazioni cliniche, la dose è stata aumentata di 0,5 mg in ciascuna settimana fino a 3 mg una volta al giorno e poi di 1 mg fino alla dose massima consigliata di 4 mg una volta al giorno, come illustrato nella tabella 1.

Le dosi superiori a 4 mg una volta al giorno non sono state studiate nei pazienti affetti dalla 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 ottenere il miglioramento ottimale in alcuni pazienti.

La risposta dei pazienti al ropinirolo deve essere valutata dopo 3 mesi di terapia (vedere paragrafo 5.1). A questo punto si devono considerare la dose prescritta e il bisogno di continuare il trattamento. Se il trattamento viene interrotto per più di qualche giorno, deve essere riavviato titolando la dose come indicato sopra.

#### Bambini e adolescenti

A causa dell'assenza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, ropinirolo è sconsigliato per l'uso nei bambini e nelle persone di età inferiore ai 18 anni.

#### Anziani

L'eliminazione di ropinirolo è ridotta nei pazienti di oltre 65 anni di età. L'aumento della dose deve essere graduale e titolato in funzione della risposta sintomatica.

#### Insufficienza renale

Nessuna titolazione della dose è necessaria nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).

Insufficienza epatica grave.

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

Ropinirolo non deve essere utilizzato per il trattamento di acatisia neurolettica, tachinesia (tendenza compulsiva a camminare, indotta da neurolettici) o di sindrome delle gambe senza riposo secondaria (causata ad esempio da insufficienza renale, anemia da carenza di ferro o gravidanza).

Durante il trattamento con ropinirolo, si può osservare un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo che insorgono più precocemente (*augmentation*) e una nuova insorgenza dei sintomi nelle prime ore del mattino (rebound del mattino presto). Se ciò accade, il trattamento deve essere rivisto e può essere presa in considerazione la titolazione posologica o la sospensione del trattamento.

Nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, ropinirolo è stato associato non comunemente a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi (vedere paragrafo 4.8), tuttavia questo fenomeno è molto raro nella sindrome delle gambe senza riposo. Ciononostante i pazienti devono essere informati di questo fenomeno e consigliati di prestare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari nel corso del trattamento con ropinirolo. I pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari durante il trattamento con ropinirolo. Inoltre, è possibile considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

I pazienti affetti da disturbi psicotici maggiori non devono essere trattati con agonisti della dopamina, eccetto nei casi in cui i potenziali benefici siano superiori ai rischi.

Nei pazienti trattati con agonisti della dopamina per la malattia di Parkinson, incluso Ropinirolo Compresse, sono stati segnalati gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità. Questi disturbi sono stati riferiti specialmente a dosi elevate e sono risultati generalmente reversibili a seguito della riduzione del dosaggio o dell'interruzione del trattamento. In alcuni casi erano presenti fattori di rischio come anamnesi di comportamenti compulsivi (vedere paragrafo 4.8).

Ropinirolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Gli effetti indesiderati devono essere attentamente monitorati.

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

A causa del rischio di ipotensione, i pazienti con gravi malattie cardiovascolari (in particolare insufficienza coronarica) devono essere trattati con cautela.

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

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Uno studio di farmacocinetica (con la dose di ropinirolo di 2 mg, tre volte al giorno) ha rivelato che ciprofloxacina aumenta la  $C_{max}$  e l'AUC di ropinirolo del 60% e dell'84% rispettivamente, con un potenziale rischio di eventi avversi. Pertanto, in pazienti già in trattamento con ropinirolo, può essere necessaria la titolazione della dose di ropinirolo qualora venissero introdotti o sospesi farmaci noti come inibitori del CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina.

Uno studio dell'interazione farmacocinetica tra ropinirolo (alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) e teofillina, un substrato del CYP1A2, non ha rivelato alcuna modifica della farmacocinetica sia di ropinirolo che di teofillina. Non si prevede quindi che ropinirolo competa con il metabolismo di altri farmaci che sono metabolizzati dal CYP1A2.

Sulla base dei dati *in vitro*, alle dosi terapeutiche, ropinirolo ha un potenziale ridotto di inibizione del citocromo P450. È quindi improbabile che ropinirolo influenzi la farmacocinetica di altri farmaci mediante un meccanismo mediato dal citocromo P450.

È noto che il fumo induce il metabolismo del CYP1A2 e per questo motivo può rendersi necessaria la titolazione della dose se i pazienti iniziano o smettono di fumare durante il trattamento con ropinirolo.

Maggiori concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in pazienti trattati con la terapia ormonale sostitutiva. Nelle pazienti già sottoposte a terapia ormonale sostitutiva, il trattamento con ropinirolo può essere iniziato secondo i normali schemi terapeutici. Può essere tuttavia necessario titolare la dose di ropinirolo, in funzione della risposta clinica, se durante la terapia con ropinirolo viene iniziata o interrotta la terapia ormonale sostitutiva.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra ropinirolo e domperidone (farmaco utilizzato per il trattamento di nausea e vomito) che richiederebbero la titolazione della dose di uno dei due farmaci. Il domperidone antagonizza le azioni dopaminergiche di ropinirolo in modo periferico e non attraversa la barriera emato-encefalica. Da questo il suo valore come antiemetico nei pazienti trattati con agonisti della dopamina che agiscono centralmente.

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

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

Non sono disponibili dati adeguati sull'uso di ropinirolo nelle donne in gravidanza.

Gli studi negli animali hanno mostrato la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché non è noto il rischio potenziale per l'uomo, si consiglia di non utilizzare



ripinirolo durante la gravidanza, a meno che i potenziali benefici superino il rischio potenziale per il feto.

Ropinirolo non deve essere utilizzato nelle madri che allattano, perché può inibire la lattazione.

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

I pazienti trattati con ropinirolo e che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui la ridotta attenzione può mettere loro stessi o gli altri a rischio di gravi lesioni o morte (ad es. utilizzo di macchinari) fino alla risoluzione di questi episodi ricorrenti e della sonnolenza (vedere anche il paragrafo 4.4).

#### 4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco sono elencate di seguito suddivise per classificazione sistemica, organica e frequenza. Le frequenze riferite dagli studi clinici sono determinate come incidenze in eccesso rispetto al placebo e sono classificate come molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10) o non comuni (>1/1.000, <1/100), rare (>1/10.000, <1/100) e molto rare (<1/10.000), incluse le segnalazioni isolate. All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

Negli studi clinici condotti sulla sindrome delle gambe senza riposo, la reazione avversa più comune è stata la nausea (circa il 30% dei pazienti). Gli effetti indesiderati sono risultati normalmente da lievi a moderati e sono comparsi all'inizio della terapia o al momento dell'incremento della dose e pochi pazienti si sono ritirati dagli studi clinici a causa degli effetti indesiderati.

La Tabella 2 elenca le reazioni avverse al farmaco riferite per ropinirolo negli studi clinici della durata di 12 settimane al tasso  $\geq 1,0\%$  rispetto al placebo o a quelle non comunemente riferite ma note per essere associate a ropinirolo.

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

<i>Disturbi psichiatrici</i>	
Comuni	Nervosismo
Non comuni	Confusione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	

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

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

Durante il trattamento con ropinirolo può essere osservato un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo che si verificano più precocemente (*augmentation*) e che si ripresentano nelle prime ore del mattino (rebound del mattino presto).

#### Trattamento degli effetti indesiderati

Se i pazienti sono affetti da effetti indesiderati significativi, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose. Se l'effetto indesiderato cessa, è possibile effettuare nuovamente l'aumento graduale della dose. I farmaci anti-nausea che sono antagonisti della dopamina non attivi centralmente, come il domperidone, possono essere usati, se necessario.

#### Altra esperienza con ropinirolo

Ropinirolo è anche indicato per il trattamento della malattia di Parkinson. Sono descritte sotto le reazioni avverse riferite nei pazienti con la malattia di Parkinson trattati con ropinirolo in monoterapia e terapia aggiuntiva a dosi fino a 24 mg/giorno, con un'incidenza superiore rispetto a quella osservata con il placebo.

#### Tabella 3: Reazioni avverse riferite negli studi clinici sulla malattia di Parkinson a dosi fino a 24 mg/giorno

<i>Disturbi psichiatrici</i>
------------------------------

Comuni	Allucinazioni, confusione
Non comuni	Aumento della libido
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comuni	Sincope, discinesia, sonnolenza
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Molto comuni	Nausea
Comuni	Vomito, dolore addominale, pirosi
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Comuni	Edema alle gambe

#### Segnalazioni post-marketing

Sono state riferite reazioni psicotiche (eccetto allucinazioni), inclusi delirio, idee fisse, paranoia.

È stato riferito che pazienti trattati con gli agonisti della dopamina per la malattia di Parkinson, incluso Ropinirolo Compresse, particolarmente a dosi elevate, hanno manifestato segni di gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità, in genere reversibili alla riduzione della dose o all'interruzione del trattamento.

Nella malattia di Parkinson, ropinirolo è associato a sonnolenza e non comunemente (>1/1.000, <1/100) ad eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di attacchi improvvisi di sonno, ma questo fenomeno è molto raro nella sindrome delle gambe senza riposo (<1/10.000).

Seguendo la terapia con ropinirolo, è stata riferita non comunemente ipotensione posturale o ipotensione (>1/1.000, <1/100), raramente grave.

Sono stati riferiti casi molto rari di reazioni epatiche (<1/10.000), soprattutto aumento degli enzimi epatici.

#### **4.12 Sovradosaggio**

Si prevede che i sintomi di sovradosaggio con ropinirolo siano correlati alla sua attività dopaminergica. Questi sintomi possono essere alleviati da un trattamento appropriato con antagonisti della dopamina, come neurolettici o metoclopramide.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agonisti della dopamina, Codice ATC: N04BC04.

#### Meccanismo d'azione

Ropinirolo è un agonista D2/D3 della dopamina non ergolinico che stimola i recettori striatali della dopamina.

#### Efficacia clinica

Ropinirolo Compresse deve essere prescritto soltanto a pazienti con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave. La sindrome idiopatica delle gambe senza riposo da moderata a grave è in genere rappresentata da pazienti affetti da insonnia o fastidio severo agli arti.

Nei quattro studi dell'efficacia della durata di 12 settimane, i pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo sono stati randomizzati a ropinirolo o a placebo e gli effetti sui punteggi della scala International Restless Legs Syndrome (IRLS) sono stati confrontati alla settimana 12 rispetto al basale. La dose media di ropinirolo per i pazienti con sindrome moderata-severa è risultata di 2,0 mg/giorno. In un'analisi combinata dei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave condotta sui quattro studi di 12 settimane, la differenza aggiustata secondo il trattamento per il cambiamento rispetto al basale nel punteggio totale della scala IRLS alla settimana 12, Last Observation Carried Forward (LOCF – ultima osservazione riportata), nella popolazione ITT (Intention To Treat) è risultata -4,0 punti (95% IC -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 polisomnografia di 12 settimane controllato con placebo in pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo ha esaminato l'effetto del trattamento con ropinirolo sui movimenti periodici delle gambe nel sonno. È stata riscontrata una differenza statisticamente significativa sui movimenti periodici delle gambe nel sonno tra ropinirolo e placebo alla settimana 12 rispetto al basale.

Sebbene non siano disponibili dati sufficienti per dimostrare in modo adeguato l'efficacia a lungo termine di ropinirolo nella sindrome delle gambe senza riposo (vedere paragrafo 4.2), in uno studio di 36 settimane, i pazienti che hanno continuato ad assumere ropinirolo hanno mostrato un tasso di ricaduta significativamente inferiore rispetto ai pazienti randomizzati al placebo (33% rispetto a 58%,  $p = 0,0156$ ).

Un'analisi combinata dei dati dei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave, condotta sui quattro studi di 12 settimane controllati con placebo, ha indicato che i pazienti trattati con ropinirolo hanno riferito 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 ropinirolo e placebo sono risultate: disturbi del sonno

(-15,2, 95% IC -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), quantità di sonno (0,7 ore, 95% IC 0,49, 0,94);  $p < 0,0001$ ), adeguatezza del sonno (18,6, 95% CI 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) e sonnolenza diurna (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Non è possibile escludere un fenomeno di rebound in seguito all'interruzione del trattamento con ropinirolo (rebound di fine trattamento). Negli studi clinici, sebbene i punteggi medi totali IRLS 7-10 giorni dopo la sospensione della terapia siano risultati più alti nei pazienti trattati con ropinirolo rispetto a quelli trattati con placebo, la severità dei sintomi dopo la sospensione della terapia non ha in genere superato il valore basale nei pazienti trattati con ropinirolo.

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

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

La biodisponibilità di ropinirolo è di circa il 50% (36%-57%), e la  $C_{max}$  viene raggiunta in media 1,5 ore dopo l'assunzione della dose. In presenza di cibo, la  $C_{max}$  è ritardata di circa 2,6 ore ed il livello plasmatico di picco è ridotto del 25%, senza alcun effetto sulla quantità biodisponibile. La biodisponibilità di ropinirolo varia considerevolmente da un soggetto all'altro.

### Distribuzione

Il legame di ropinirolo con le proteine plasmatiche non è elevato (<40%), senza alcun effetto sulla distribuzione che è molto ampia (volume di distribuzione dell'ordine di 7 litri/kg).

### Metabolismo

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoforma CYP1A2 del citocromo P450. Nessuno dei numerosi metaboliti che si formano è coinvolto nell'attività risultante del prodotto ed il principale metabolita è 100 volte meno potente di ropinirolo nei modelli animali utilizzati per l'esame della funzione dopaminergica.

### Eliminazione

Ropinirolo immodificato ed i suoi metaboliti sono escreti prevalentemente attraverso i reni. L'emivita di eliminazione di ropinirolo è in media di 6 ore.

### Linearità

La farmacocinetica di ropinirolo è nel complesso lineare ( $C_{max}$  e AUC) nel range terapeutico tra 0,25 mg e 4 mg, dopo la somministrazione di una singola dose e dopo dosi ripetute.

### Caratteristiche relative alla popolazione

Nei pazienti di oltre 65 anni di età, è possibile una riduzione della clearance sistemica di ropinirolo di circa il 30%.

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min), non si osserva alcuna modifica nella farmacocinetica di ropinirolo. Non sono disponibili dati nei pazienti con insufficienza renale grave.

#### Popolazione pediatrica

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

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

Tossicologia: il profilo tossicologico è determinato principalmente dall'attività farmacologica del farmaco: modifiche del comportamento, ipoprolattinemia, diminuzione della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca, ptosi e salivazione. Solo nel ratto albino, è stata osservata una degenerazione retinica in uno studio a lungo termine a dose elevata (50 mg/kg), probabilmente associata ad un aumento di esposizione alla luce.

Genotossicità: non è stata osservata genotossicità nella consueta batteria di test *in vitro* e *in vivo*.

Cancerogenesi: Da studi della durata di due anni, condotti nel topo e nel ratto a dosi fino a 50 mg/kg, non sono state osservate manifestazioni di qualsiasi effetto cancerogeno nel topo. Nel ratto, le uniche lesioni correlate al farmaco sono risultate l'iperplasia delle cellule di Leydig e l'adenoma testicolare, riconducibili all'effetto ipoprolattinomico di ropinirolo. Queste lesioni sono considerate un fenomeno specie specifico e non costituiscono un rischio relativamente all'uso clinico di ropinirolo.

Tossicità riproduttiva: la somministrazione di ropinirolo a femmine di ratto gravide a dosi tossiche per la madre ha dato luogo ad un peso corporeo fetale ridotto a 60 mg/kg (circa 15 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo), ad aumento della morte fetale a 90 mg/kg (circa 25 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo), ed a malformazioni digitali a 150 mg/kg (circa 40 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo). Non sono stati osservati effetti teratogeni nel ratto a 120 mg/kg (circa 30 volte l'AUC alla dose massima nell'uomo) e nessuna indicazione di un effetto sullo sviluppo nel coniglio.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### ***Nucleo della compressa:***

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica

Magnesio stearato

***Rivestimento della compressa:***

Ipromellosa 6cp (E464)

Macrogol 400

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido giallo (E172)

Ferro ossido rosso (E172)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Per il contenitore in HDPE (polietilene ad alta densità):  
Il periodo di validità dopo la data di apertura iniziale è 6 mesi.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

Le compresse sono contenute in blister di alluminio-alluminio e confezionate nel cartone finale con il foglio illustrativo in confezioni da 63.

Ropinirolo 2 mg Compresse sono contenute in flaconi di HDPE (polietilene ad alta densità) contenenti 84 compresse, con capsula di gel di silice che funge da essiccante e confezionate in un cartone con un foglio illustrativo.

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

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319, Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF,  
Regno Unito

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

A.I.C.n.  
039448081 - 63 Compresse In Blister Al/Al  
039448093 - 84 Compresse In Flacone Hdpe

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

Marzo 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Marzo 2012

Agenzia Italiana del Farmaco