

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ropiral 2 mg compresse a rilascio prolungato  
Ropiral 4 mg compresse a rilascio prolungato  
Ropiral 8 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ropiral 2 mg compresse a rilascio prolungato  
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2 mg di ropinirolo (come cloridrato).  
Eccipiente con effetti noti: 1,8 mg di lattosio monoidrato.

Ropiral 4 mg compresse a rilascio prolungato  
Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 4 mg di ropinirolo (come cloridrato).  
Eccipiente con effetti noti: 0,81 mg di giallo tramonto (E110).

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

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

Compresse a rilascio prolungato da 2 mg: compresse rosa, rotonde, biconvesse  $6,8 \pm 0,1$  mm.  
Compresse a rilascio prolungato da 4 mg: compresse marrone chiaro, ovali, biconvesse  $12,6 \times 6,6 \pm 0,1$  mm.  
Compresse a rilascio prolungato da 8 mg: compresse rosse, ovali, biconvesse  $19,2 \times 10,2 \pm 0,2$  mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento della malattia di Parkinson nelle seguenti condizioni:

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

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

##### Adulti

È raccomandato l'aggiustamento della dose individuale in funzione dell'efficacia e della tollerabilità. Ropiral compresse a rilascio prolungato deve essere assunto una volta al giorno, più o meno alla stessa ora del giorno. Le compresse a rilascio prolungato possono essere assunte con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Le compresse a rilascio prolungato di Ropiral devono essere deglutite intere e non devono essere masticate, frantumate o divise.

##### *Titolazione iniziale*

La dose iniziale di ropinirolo compresse a rilascio prolungato è di 2 mg una volta al giorno per la prima settimana; questa dose deve essere aumentata a 4 mg una volta al giorno a partire dalla seconda settimana di trattamento. Una risposta terapeutica può essere osservata alla dose di 4 mg una volta al giorno di ropinirolo compresse a rilascio prolungato.

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

#### *Regime terapeutico*

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

Nel caso non si ottenga o non si mantenga un sufficiente controllo dei sintomi alla dose di 4 mg una volta al giorno di ropinirolo compresse a rilascio prolungato, la dose giornaliera può essere aumentata di 2 mg a settimana o a intervalli più lunghi fino ad una dose di 8 mg una volta al giorno di ropinirolo compresse a rilascio prolungato.

Nel caso non si ottenga o non si mantenga ancora un sufficiente controllo dei sintomi alla dose di 8 mg una volta al giorno di ropinirolo compresse a rilascio prolungato, la dose giornaliera può essere aumentata di 2 mg a 4 mg a intervalli di 2 settimane o più lunghi. La dose massima giornaliera di ropinirolo compresse a rilascio prolungato è 24 mg.

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

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

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

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

Come per gli altri agonisti della dopamina, la sospensione del trattamento con ropinirolo deve essere effettuata nell'arco di una settimana, riducendo gradualmente la dose giornaliera (vedere paragrafo 4.4).

#### *Passaggio da ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) a ropinirolo compresse a rilascio prolungato*

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

#### *Passaggio da ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) a ropinirolo compresse a rilascio prolungato*

Ropinirolo compresse rivestite con film (a rilascio immediato) Dose totale giornaliera (mg)	Ropinirolo compresse a rilascio prolungato Dose totale giornaliera (mg)
0,75 – 2,25	2
3 – 4,5	4
6	6
7,5 - 9	8
12	12
15 - 18	16
21	20
24	24

Dopo il passaggio a ropinirolo compresse a rilascio prolungato, la dose può essere aggiustata a seconda della risposta terapeutica (vedere sopra “Titolazione iniziale” e “Regime terapeutico”).

#### Bambini e adolescenti

L'uso di ropinirolo compresse a rilascio prolungato non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

#### Anziani

La clearance di ropinirolo è ridotta di circa il 15% nei pazienti di età pari o al di sopra dei 65 anni. Pur non essendo necessario un aggiustamento della dose, la dose di ropinirolo deve essere titolata individualmente, con un attento monitoraggio della tollerabilità, fino al raggiungimento della risposta clinica ottimale. Nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni, può essere presa in considerazione una titolazione più lenta durante l'inizio del trattamento.

#### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min) non sono stati osservati cambiamenti della clearance di ropinirolo; pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose per questa popolazione di pazienti.

Uno studio sull'uso di ropinirolo in pazienti con malattia renale allo stadio terminale (pazienti in emodialisi) ha dimostrato che in questi pazienti è necessario un aggiustamento della dose come segue: la dose iniziale raccomandata di ropinirolo compresse a rilascio prolungato è 2 mg una volta al giorno. Aumenti di dose graduati devono essere basati sulla tollerabilità e sull'efficacia. La dose massima raccomandata di ropinirolo compresse a rilascio prolungato è 18 mg/die in pazienti sottoposti regolarmente ad emodialisi. Non sono necessarie dosi supplementari dopo l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

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

### **4.3. Controindicazioni**

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

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Il ropinirolo è stato associato a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi, particolarmente nei pazienti affetti da malattia di Parkinson. Sono stati segnalati casi di attacchi di sonno improvvisi durante le attività quotidiane, in alcuni casi senza consapevolezza o segnali di avvertimento (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati di questo e avvertiti di usare cautela durante la guida o l'uso di macchinari durante il trattamento con il ropinirolo. Pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari. È opportuno considerare una riduzione della dose o l'interruzione della terapia.

Pazienti affetti da disturbi psichiatrici o psicotici maggiori, o con anamnesi positiva per tali disturbi, non devono essere trattati con agonisti della dopamina a meno che i potenziali benefici superino i rischi.

#### Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi se ne prende cura devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali dei disturbi del controllo degli impulsi inclusi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, eccessi alimentari e alimentazione compulsiva possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti dopaminergici incluso ropinirolo. Se si sviluppano tali sintomi, deve essere considerata la riduzione del dosaggio/la sospensione graduale.

#### Sindrome neurolettica maligna

In seguito a brusca interruzione della terapia dopaminergica sono stati segnalati sintomi che suggeriscono una sindrome neurolettica maligna. Si consiglia quindi di sospendere il trattamento gradualmente (vedere paragrafo 4.2).

Ropinirolo compresse è formulato in modo da rilasciare il medicinale nel corso di un periodo di 24 ore. Se si

verifica un rapido transito intestinale, può esserci il rischio di un incompleto rilascio del medicinale e residui del medicinale possono passare nelle feci.

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

#### Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici

Per sospendere il trattamento in pazienti con malattia di Parkinson, ropinirolo deve essere ridotto gradualmente (vedere paragrafo 4.2). Si possono verificare effetti avversi non motori quando si riduce o si sospende l'assunzione di agonisti dopaminergici, incluso ropinirolo. I sintomi includono apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore che possono essere gravi. I pazienti devono essere informati a tale riguardo prima della riduzione dell'agonista dopaminergico ed in seguito devono essere monitorati regolarmente. Nel caso di sintomi persistenti, può essere necessario aumentare temporaneamente la dose di ropinirolo (vedere paragrafo 4.8).

#### Allucinazioni

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

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

Le compresse di Ropiral 2 mg contengono lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Le compresse di Ropiral 4 mg a rilascio prolungato contengono il colorante azoico giallo tramonto FCF (E110) che può causare reazioni allergiche.

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

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

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

##### Allattamento

È stato dimostrato che le sostanze correlate a ropinirolo vengono trasferite nel latte dei ratti in allattamento. Non è noto se ropinirolo e i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Non si può escludere un rischio per il lattante. Il ropinirolo non deve essere usato nelle madri che allattano poiché può inibire la lattazione.

##### Fertilità

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

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

I pazienti in trattamento con il ropinirolo che presentano allucinazioni, sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi, devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui una diminuita attenzione può mettere essi stessi o altri a rischio di gravi danni o decesso (per esempio operare su macchinari) fino a quando tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati sono elencati di seguito e suddivisi per frequenza e classificazione per sistemi e organi. Si noti che questi effetti indesiderati sono stati riferiti negli studi clinici in monoterapia o nella terapia aggiuntiva alla levodopa.

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

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

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

	<b><u>In monoterapia</u></b>	<b><u>In terapia aggiuntiva</u></b>
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		
Non nota	Reazioni di ipersensibilità (inclusi orticaria, angioedema, eruzione cutanea, prurito)	Reazioni di ipersensibilità (inclusi orticaria, angioedema, eruzione cutanea, prurito)
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
Comune	Allucinazioni	Allucinazioni
		Confusione
Non comune	Reazioni psicotiche (diverse da allucinazioni) compresi delirio, illusione, paranoia	Reazioni psicotiche (diverse da allucinazioni) compresi delirio, illusione, paranoia
Non nota	Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, eccessi alimentari e alimentazione compulsiva possono verificarsi nei pazienti trattati con agonisti dopaminergici incluso ropinirolo (vedere paragrafo 4.4	Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, eccessi alimentari e alimentazione compulsiva possono verificarsi nei pazienti trattati con agonisti dopaminergici incluso ropinirolo (vedere paragrafo 4.4

	“Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”)	“Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”)
	Aggressione*	Aggressione*
	Sindrome da disregolazione dopaminergica	Sindrome da disregolazione dopaminergica
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
Molto comune	Sonnolenza, sincope	Sonnolenza**, discinesia***
Comune	Capogiri (incluse vertigini), insorgenza improvvisa di sonno	Capogiri (incluse vertigini), insorgenza improvvisa di sonno
Non comune	Sonnolenza diurna eccessiva	Sonnolenza diurna eccessiva
<i>Patologie vascolari</i>		
Comune		Ipotensione posturale, ipotensione
Non comune	Ipotensione posturale, ipotensione	
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Molto comune	Nausea	Nausea****
Comune	Stipsi, pirosi gastrica	Stipsi, pirosi gastrica
	Vomito, dolore addominale	
<i>Patologie epatobiliari</i>		
Non nota	Reazioni epatiche, principalmente aumento degli enzimi epatici	Reazioni epatiche, principalmente aumento degli enzimi epatici
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Comune	Edema periferico	Edema periferico
	Edema degli arti inferiori	
Non nota	Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (che include apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore)*****	Sindrome da astinenza da agonisti dopaminergici (che include apatia, ansia, depressione, affaticamento, sudorazione e dolore)*****

\*Aggressione è stata associata sia con reazioni psicotiche che con sintomi compulsivi.

\*\*Sonnolenza è stata segnalata molto comunemente negli studi clinici in terapia aggiuntiva con le compresse a rilascio immediato, e comunemente negli studi clinici in terapia aggiuntiva con le compresse a rilascio prolungato.

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

\*\*\*\*Nausea è stata segnalata molto comunemente negli studi clinici in terapia aggiuntiva con le compresse a rilascio immediato, e comunemente negli studi clinici in terapia aggiuntiva con le compresse a rilascio prolungato.

\*\*\*\*\*Effetti avversi non motori possono manifestarsi quando si riducono o si interrompono gli agonisti della dopamina incluso il ropinirolo (vedere paragrafo 4.4).

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

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verifica dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all’indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9. Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio con il ropinirolo sono correlati alla sua attività dopaminergica. Tali sintomi possono essere alleviati da un appropriato trattamento con antagonisti della dopamina, quali neurolettici o metoclopramide.

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

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

#### **Meccanismo d’azione**

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

striato.

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

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

#### Efficacia clinica e sicurezza

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

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

Uno studio a gruppi paralleli, controllato con placebo, in doppio cieco, della durata di 24 settimane con ropinirolo compresse a rilascio prolungato in pazienti con malattia di Parkinson che non erano controllati in maniera ottimale con la levodopa, ha dimostrato una superiorità clinicamente rilevante e statisticamente significativa rispetto al placebo nell'endpoint primario, ovvero modifica rispetto al basale nel tempo di veglia diurna "off" (differenza media aggiustata nel trattamento -1,7 ore (95% IC: [-2,34, -1,09], p<0,0001). Ciò veniva supportato da parametri secondari di efficacia nel cambiamento dal valore basale nel tempo totale di veglia diurna "on" (+1,7 ore (95% IC: [1,06, 2,33], p<0,0001) e nel tempo di totale di veglia diurna "on" senza problemi di discinesie (+1,7 ore (95% IC: [0,85, 2,13], p<0,0001). È importante notare che non vi sono stati segnali di un aumento del valore basale nel tempo veglia diurna "on" con problemi di discinesie, sia dai dati raccolti nelle schede diario sia dai valori di UPDRS.

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

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

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

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento

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

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

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

#### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

### Compromissione renale

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

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

### Gravidanza

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

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

### Tossicità riproduttiva

Negli studi di fertilità in ratti femmina, sono stati osservati effetti sull'impianto a causa dell'effetto di riduzione della prolattina del ropinirolo. Va notato che la prolattina non è essenziale per l'impianto negli esseri umani.

La somministrazione del ropinirolo a ratte gravide a dosi tossiche per la madre ha dato luogo a riduzione del peso corporeo fetale a 60 mg/kg/die (AUC media nei ratti approssimativamente 2 volte l'AUC più elevata alla dose massima raccomandata nell'uomo (Maximum Recommended Human Dose, MRHD)), ad aumento delle morti fetali a 90 mg/kg/die (approssimativamente 3 volte la AUC più elevata alla MRHD) ed a malformazioni digitali a 150 mg/kg/die (circa 5 volte la AUC più elevata alla MRHD). Non vi sono stati effetti teratogeni nel ratto fino a 120 mg/kg/die (circa 4 volte la AUC più elevata alla MRHD) e nessuna indicazione di un effetto durante l'organogenesi nel coniglio quando somministrato in monoterapia ad una dose di 20 mg/kg (9,5 volte la  $C_{max}$  media umana alla MRHD). Tuttavia, il ropinirolo a 10 mg/kg (4,8 volte la  $C_{max}$  media umana alla MRHD) somministrato ai conigli in combinazione con L-dopa orale ha prodotto una maggiore incidenza e gravità di malformazioni digitali rispetto alla sola L-dopa.

### Tossicologia

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

### Genotossicità

Non è stata osservata genotossicità negli usuali studi *in vitro* ed *in vivo*.

### Cancerogenesi

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

### Sicurezza farmacologica

Gli studi *in vitro* hanno mostrato che ropinirolo inibisce le correnti hERG-mediate. L' $IC_{50}$  è 5 volte più alto della

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

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

*Nucleo della compressa:*

Ammonio metacrilato copolimero, Tipo B

Ipromellosa

Sodio lauril solfato

Copovidone

Magnesio stearato

*Rivestimento della compressa:*

*Ropiral 2 mg compresse a rilascio prolungato:*

Lattosio monoidrato

Ipromellosa (E464)

Titanio diossido (E171)

Triacetina

Ferro ossido rosso (E172)

*Ropiral 4 mg compresse a rilascio prolungato:*

Titanio diossido (E171)

Ipromellosa (E464)

Macrogol 400

Indigotina (E132)

Giallo tramonto (E110)

*Ropiral 8 mg compresse a rilascio prolungato:*

Titanio diossido (E171)

Ipromellosa (E464)

Macrogol 400

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido nero (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3. Periodo di validità**

2 anni.

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

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

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

*Ropiral 2 mg compresse a rilascio prolungato:*

Ropiral viene fornito in confezioni blister in PVC/PCTFE- alluminio bianco opaco da 28, 30, 42 e 84 compresse.

*Ropiral 4 mg compresse a rilascio prolungato:*

Ropiral viene fornito in confezioni blister in PVC/PCTFE- alluminio bianco opaco da 28, 30 e 84 compresse.

*Ropiral 8 mg compresse a rilascio prolungato:*

Ropiral viene fornito in confezioni blister in PVC/PCTFE- alluminio bianco opaco da 28, 30 e 84 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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**

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.  
via San Giuseppe 102  
21047 Saronno (VA)  
Italia

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

042280026 - " 2 mg compresse a rilascio prolungato " 28 compresse in blister PVC/PCTFE/AL  
042280038 - " 2 mg compresse a rilascio prolungato " 30 compresse in blister PVC/PCTFE/AL  
042280077 - " 4 mg compresse a rilascio prolungato " 28 compresse in blister PVC/PCTFE/AL  
042280089 - " 4 mg compresse a rilascio prolungato " 30 compresse in blister PVC/PCTFE/AL  
042280127 - " 8 mg compresse a rilascio prolungato " 28 compresse in blister PVC/PCTFE/AL  
042280139 - " 8 mg compresse a rilascio prolungato " 30 compresse in blister PVC/PCTFE/AL  
042280166 - " 2 mg compresse a rilascio prolungato " 84 compresse in blister PVC/PCTFE/AL  
042280192 - " 2 mg compresse a rilascio prolungato " 42 compresse in blister PVC/PCTFE/AL  
042280178 - " 4 mg compresse a rilascio prolungato " 84 compresse in blister PVC/PCTFE/AL  
042280180 - " 8 mg compresse a rilascio prolungato " 84 compresse in blister PVC/PCTFE/AL

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

Data della prima autorizzazione: 07/11/2013  
Data del rinnovo più recente: 07/09/2015

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