FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADARTREL 0,50 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,50 mg de ropinirol (como hidrocloruro).
Excipiente con efecto conocido
Cada comprimido contiene 45,0 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.
Comprimidos amarillos, pentagonales con los bordes biselados, marcados “SB” en una cara y “4891” en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

ADARTREL está indicado para el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Vía oral.

Adultos

Se recomienda ajustar individualmente la dosis, según la eficacia y tolerancia de la medicación. Ropinirol debe tomarse justo antes de acostarse, no obstante, puede tomarse hasta 3 horas antes de retirarse a descansar. Ropinirol puede tomarse con alimentos para mejorar su tolerancia gastrointestinal.

Inicio del tratamiento (semana 1)

Se recomienda comenzar con una dosis de 0,25 mg una vez al día (administrada como se indica en el apartado anterior) durante dos días. Si se tolera bien esta dosis, puede incrementarse hasta 0,5 mg una vez al día durante el resto de la semana 1.

Pauta de tratamiento (semana 2 en adelante)

Después del inicio del tratamiento, la dosis diaria debe aumentarse hasta que se alcance una respuesta terapéutica óptima. La dosis media utilizada en los estudios clínicos, en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas de moderado a grave, fue de 2 mg una vez al día.

La dosis puede incrementarse a 1 mg una vez al día en la semana 2. La dosis puede incrementarse después en 0,5 mg a la semana durante dos semanas siguientes hasta alcanzar una dosis de 2 mg una vez al día. En determinados pacientes, la dosis puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 4 mg una vez al día, para alcanzar una mejoría óptima. En los ensayos clínicos, la dosis fue incrementada en 0,5 mg cada semana hasta alcanzar una dosis de 3 mg una vez al día, y después incrementada en 1 mg hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 4 mg una vez al día, como se indica en la Tabla 1.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No se han investigado dosis superiores a 4 mg una vez al día en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas.

Tabla 1 Ajuste de dosis

Semana	2	3	4	5*	6*	7*
Dosis (mg)/una vez al día	1	1,5	2	2,5	3	4

* Para alcanzar una mejoría óptima en algunos pacientes.

No se ha demostrado la eficacia del tratamiento con ropinirol más allá de 12 semanas (ver sección 5.1). La respuesta del paciente debe ser evaluada después de 12 semanas de tratamiento y se debe reconsiderar la necesidad de continuar el tratamiento. Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, debe reiniciarse utilizando el ajuste de dosis indicado previamente.

Si se cambia el tratamiento de otro agonista dopaminérgico por ropinirol, se deben seguir las normas del fabricante para su suspensión, antes de comenzar con ropinirol.

Como ocurre con otros agonistas dopaminérgicos, ropinirol se debe interrumpir gradualmente, reduciendo el número de dosis diarias a lo largo de una semana (ver sección 4.4).

Niños y adolescentes

ADARTREL no está recomendado para uso en niños menores de 18 años de edad debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de 65 años de edad o mayores, el aclaramiento de ropinirol está disminuido en aproximadamente un 15%. Aunque no es necesario un ajuste de dosis, la dosis de ropinirol debe ser ajustada individualmente, monitorizando cuidadosamente la tolerabilidad hasta obtener la respuesta clínica óptima.

Insuficiencia renal

No es necesario realizar un ajuste posológico en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min).

Un estudio sobre el uso de ropinirol en pacientes con enfermedad renal terminal (pacientes en hemodiálisis) ha demostrado que es necesario realizar el ajuste de la dosis en estos pacientes de la siguiente forma: la dosis inicial recomendada de ADARTREL es 0,25 mg una vez al día. La escalada de dosis posterior debe ser realizada de acuerdo con la tolerabilidad y eficacia. La dosis máxima recomendada de ADARTREL es de 3 mg/día en pacientes que son sometidos a hemodiálisis de forma regular. Después de la hemodiálisis, no es necesario administrar dosis adicionales (ver sección 5.2).

El uso de ropinirol en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) sin hemodiálisis regular, no ha sido estudiado.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) sin hemodiálisis regular.
Insuficiencia hepática grave.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ropinirol no debe utilizarse para tratar la acatisia y tasiquinesia por neurolépticos (tendencia compulsiva a caminar inducida por neurolépticos), ni el Síndrome de Piernas Inquietas secundario (ej.: causado por insuficiencia renal, anemia ferropénica o embarazo).

Durante el tratamiento con ropinirol se ha observado un empeoramiento paradójico de los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas descritos como potenciación (bien una aparición más temprana de los síntomas, aumento de la intensidad o propagación de los síntomas a extremidades no afectadas previamente) o efecto de rebote por la mañana temprano (reaparición de los mismos a primera hora de la mañana). Si esto ocurre, debe revisarse la conveniencia del tratamiento con ropinirol y considerar un ajuste de la dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.8).

Somnolencia y episodios de sueño repentino
En la enfermedad de Parkinson, se ha relacionado ropinirol con casos poco frecuentes de somnolencia y episodios de sueño repentino (ver sección 4.8), sin embargo, en el Síndrome de Piernas Inquietas, este fenómeno es muy raro. No obstante, se debe informar a los pacientes de este fenómeno y aconsejarles que, durante el tratamiento con ropinirol, tengan precaución al conducir vehículos o utilizar maquinaria. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino con el tratamiento deben abstenerse de conducir o de utilizar maquinaria. Puede considerarse una reducción de la dosis o la finalización del tratamiento.

Trastornos psicóticos
Los pacientes con trastornos psicóticos graves no deben recibir tratamiento con agonistas dopaminérgicos a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos.

Alteraciones en el control de impulsos
Los pacientes deben ser monitorizados regularmente para identificar el desarrollo de alteraciones en el control de impulsos. Los pacientes y los cuidadores deben ser advertidos que en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo ADARTREL, pueden aparecer determinados síntomas y comportamientos relacionados con las alteraciones en el control de impulsos incluyendo adicción patológica al juego, incremento de la libido, hipersexualidad, comportamientos agresivos, gastos o compras compulsivas, atracones o comer compulsivamente. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento si se desarrollan estos síntomas.

Manía
Los pacientes deben ser monitorizados regularmente para identificar el desarrollo de manía. Los pacientes tratados con ropinirol y sus cuidadores deben ser advertidos de que pueden aparecer síntomas de manía, con o sin síntomas de alteraciones en el control de impulsos. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento si se desarrollan estos síntomas.

Síndrome neuroléptico maligno
Tras la suspensión brusca del tratamiento con medicamentos dopaminérgicos, se han notificado síntomas indicativos del síndrome neuroléptico maligno. Por tanto, se recomienda discontinuar el tratamiento de forma gradual (ver sección 4.2).

Hipotensión
Debido al riesgo de hipotensión, los pacientes con enfermedad cardiovascular grave (en particular, insuficiencia coronaria) deben ser tratados con precaución.

Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina (SAAD)
SAAD se ha notificado con agonistas de la dopamina, incluido el ropinirol (ver sección 4.8). Para interrumpir el tratamiento en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas, se debe reducir gradualmente la dosis de ropinirol (ver sección 4.2). Los datos limitados sugieren que los pacientes con trastornos de control de impulsos y aquellos que reciben altas dosis diarias y/o altas dosis acumulativas de agonistas de dopamina pueden tener un mayor riesgo de desarrollar SAAD. Los síntomas de abstinencia pueden incluir

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor y no responden a la levodopa. Se debe informar a los pacientes sobre los potenciales síntomas de abstinencia, antes de disminuir e interrumpir la dosis de ropinirol. Los pacientes deben ser monitorizados atentamente durante la disminución gradual y la interrupción. En caso de síntomas de abstinencia graves y/o persistentes, se puede considerar la readministración temporal de ropinirol a la mínima dosis efectiva.

Alucinaciones
Las alucinaciones se conocen como una reacción adversa del tratamiento con agonistas dopaminérgicos y levodopa. Se debe de informar a los pacientes de que pueden sufrir alucinaciones.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada
Ropinirol debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática moderada. Deben monitorizarse adecuadamente los efectos adversos.

Excipientes
Lactosa
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ropinirol se metaboliza principalmente por la isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Un estudio farmacocinético (con una dosis de ropinirol de 2 mg tres veces al día) reveló que ciprofloxacino incrementa la C_{max} y el AUC de ropinirol en un 60% y un 84% respectivamente, con un riesgo potencial de acontecimientos adversos. Por tanto, en pacientes que estén recibiendo ropinirol, puede ser necesario ajustar la dosis de ropinirol cuando se inicia o interrumpe el tratamiento con fármacos que inhiban el CYP1A2, tales como ciprofloxacino, enoxacino o fluvoxamina.

Un estudio de interacción farmacocinética entre ropinirol (a una dosis de 2 mg tres veces al día) y teofilina, un sustrato de CYP1A2, no reveló cambios en la farmacocinética de ropinirol o de teofilina. Por lo tanto, no cabe esperar que ropinirol compita por el metabolismo de otros fármacos metabolizados por el CYP1A2.

Según datos *in vitro*, ropinirol tiene un bajo potencial para inhibir el citocromo P450 a dosis terapéuticas. Por lo tanto, no es probable que ropinirol afecte la farmacocinética de otros fármacos a través de la vía del citocromo P450.

Se sabe que fumar induce el metabolismo de CYP1A2; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de dosis si los pacientes dejan o empiezan a fumar durante el tratamiento con ropinirol.

Se ha descrito un aumento en la concentración plasmática de ropinirol en pacientes tratadas con terapia hormonal sustitutoria. Si una mujer ya está recibiendo terapia hormonal sustitutoria, se puede iniciar tratamiento con ropinirol de la forma habitual. Sin embargo, si se suspende o se introduce la terapia hormonal sustitutoria durante el tratamiento con ropinirol, puede ser necesario un ajuste de la dosis de ropinirol de acuerdo con la respuesta clínica.

No se ha observado ninguna interacción farmacocinética entre ropinirol y domperidona (fármaco utilizado para tratar náuseas y vómitos), que obliguen al ajuste posológico de cualquiera de ellos. Domperidona antagoniza la acción dopaminérgica de ropinirol de forma periférica y no atraviesa la barrera hematoencefálica. Por tanto, puede tener actividad antiemética en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos de acción central.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los neurolépticos y otros antagonistas dopaminérgicos activos a nivel central, como sulpirida o metoclopramida, pueden disminuir la eficacia de ropinirol y, por tanto, debe evitarse el uso concomitante de estos fármacos con ropinirol.

Se han notificado casos de desequilibrio del INR (índice internacional normalizado), en pacientes que reciben una combinación de antagonistas de vitamina K y ropinirol. Se debe garantizar un aumento de la vigilancia clínica y biológica (INR).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No existen datos suficientes sobre la utilización de ropinirol en mujeres embarazadas. Las concentraciones de ropinirol pueden aumentar gradualmente durante el embarazo (ver sección 5.2).

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos, se recomienda que no se use ropinirol durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la madre sea mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

Lactancia
Se demostró que el material relacionado con ropinirol se transfirió a la leche de ratas lactantes. Se desconoce si ropinirol y sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir el riesgo para el niño lactante. Ropinirol puede inhibir la lactancia, por lo que no debe utilizarse en madres lactantes.

Fertilidad
No existen datos de los efectos de ropinirol en la fertilidad humana. En estudios de fertilidad femenina en ratas, se observaron efectos en la implantación pero no se vieron efectos en la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes tratados con ropinirol y que presenten alucinaciones, somnolencia y/o episodios de sueño repentino deben ser informados de la necesidad de abstenerse de conducir o realizar actividades en las que una alteración del estado de alerta pueda suponer para ellos o para otras personas un riesgo de lesión grave o muerte (por ej. manejo de maquinaria) hasta que tales efectos se hayan resuelto (ver sección 4.4).

4.8. Reacciones adversas

A continuación se indican las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias de los ensayos clínicos se determinaron como exceso de incidencia respecto a placebo y se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Empleo de Ropinirol en el Síndrome de Piernas Inquietas

En los ensayos clínicos en Síndrome de Piernas Inquietas la reacción adversa más frecuente fue náuseas, que se produjeron en aproximadamente el 30% de los pacientes. Las reacciones adversas fueron normalmente de naturaleza leve a moderada y tuvieron lugar al inicio del tratamiento o cuando se aumentó la dosis; pocos pacientes abandonaron los ensayos clínicos debido a las reacciones adversas.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La tabla 2 enumera los acontecimientos adversos notificados para ropinirol en los ensayos clínicos de 12 semanas con una frecuencia ≥ 1,0% mayor que la frecuencia con placebo o aquellos notificados con poca frecuencia pero que están asociados al uso de ropinirol.

Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos de 12 semanas en el Síndrome de Piernas Inquietas (ropinirol n=309, placebo n=307)

Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Nerviosismo
Poco frecuentes	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Síncope, somnolencia, mareo (incluyendo vértigo)
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Hipotensión postural, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Hipo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos, náuseas
Frecuentes	Dolor abdominal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Fatiga

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en otros ensayos clínicos en el Síndrome de Piernas Inquietas

Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Potenciación, efecto de rebote por la mañana temprano (ver sección 4.4)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Hipo

Manejo de las reacciones adversas

Debe considerarse una reducción de la dosis si los pacientes experimentan reacciones adversas importantes. Si cesan las reacciones adversas, se puede restablecer un ajuste gradual de la dosis. Si es necesario, se pueden utilizar antieméticos que no sean antagonistas dopaminérgicos que actúen a nivel central, como domperidona.

Otra experiencia con ropinirol

Ropinirol también está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con ropinirol en monoterapia o en combinación a dosis de hasta 24 mg/día se describen a continuación en forma de incidencia en exceso respecto a placebo.

Tabla 4: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en enfermedad de Parkinson a dosis de hasta 24 mg/día

Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Alucinaciones, confusión
Poco frecuentes	Aumento de la libido
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Síncope, discinesia, somnolencia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Poco frecuentes	Hipo
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Náuseas
Frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, ardor gástrico
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	Edema periférico (incluyendo edema de pierna)

Notificaciones post-comercialización

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, erupción cutánea, prurito).

Se han notificado reacciones psicóticas (diferentes de alucinaciones) incluyendo delirio, trastorno delirante y paranoia.

Agresión (frecuencia no conocida): la agresión se ha asociado tanto a reacciones psicóticas como compulsivas.

Trastornos psiquiátricos: Síndrome de desregulación de dopamina (frecuencia no conocida).

Manía (frecuencia no conocida) (ver sección 4.4).

Alteraciones en el control de impulsos (frecuencia no conocida): adicción patológica al juego, incremento de la libido, hipersexualidad, agresión, gastos o compras compulsivas, atracones o comer compulsivamente pueden aparecer en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos incluyendo ADARTREL (ver sección 4.4).

Síndrome de abstinencia con agonistas dopaminérgicos (frecuencia no conocida): incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor. Pueden producirse reacciones adversas no motoras al reducir gradualmente la dosis o interrumpir el tratamiento con los agonistas dopaminérgicos, incluido ropinirol (ver sección 4.4).

Erección peneana espontánea (frecuencia no conocida).

En la enfermedad de Parkinson, ropinirol se asocia con somnolencia y con poca frecuencia (≥ 1/1 000 a < 1/100) ha sido relacionado con somnolencia diurna excesiva y episodios de sueño repentinos, sin embargo, en el Síndrome de Piernas Inquietas, este fenómeno es muy raro (< 1/10 000).

Después del tratamiento con ropinirol se han notificado casos poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100) de hipotensión postural o hipotensión, raramente graves.

Se han notificado casos muy raros (< 1/10 000) de alteraciones hepáticas, principalmente aumento de las enzimas hepáticas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Los síntomas de la sobredosis de ropinirol están relacionados con su actividad dopaminérgica. Estos síntomas pueden aliviarse aplicando tratamiento con antagonistas dopaminérgicos, como los neurolépticos o la metoclopramida.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas dopaminérgicos; código ATC: N04BC04**.**

Mecanismo de acción
Ropinirol es un agonista dopaminérgico D2/D3 no ergolínico que estimula los receptores dopaminérgicos del estriado.

Eficacia clínica

ADARTREL debe ser prescrito sólo a pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave. El Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave se presenta por lo general en pacientes que padecen insomnio o malestar intenso en las piernas.

En los cuatros estudios de eficacia de 12 semanas, los pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas fueron aleatorizados para recibir ropinirol o placebo; en la semana 12 se compararon los efectos mediante la puntuación de la Escala Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas con respecto a los niveles basales. La dosis media de ropinirol en los pacientes moderados o graves fue de 2,0 mg/ día. En un análisis combinado de los cuatro estudios de 12 semanas en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas de moderado a grave, la diferencia ajustada entre los tratamientos del cambio respecto al nivel basal en la puntuación total de la Escala Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas en la semana 12 en la población con "intención de tratar" con arrastre de la última observación realizada fue de – 4,0 puntos (95% IC -5,6; -2,4; p<0,0001; entre basal y semana 12: ropinirol 28,4 y 13,5; placebo 28,2 y 17,4).

Un estudio de polisomnografía de 12 semanas controlado con placebo en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas examinó el efecto del tratamiento con ropinirol sobre los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el índice de movimientos periódicos de las piernas durante el sueño entre ropinirol y placebo, con respecto al nivel basal, en la semana 12.

Un análisis combinado de los datos de los cuatro estudios de 12 semanas controlados con placebo en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas de moderado a grave, indicó que los pacientes tratados con ropinirol mostraron mejorías significativas sobre los pacientes tratados con placebo en los parámetros de la escala MOSS (Medical Outcome Study Sleep) (valores en el rango de 0-100, excepto en cantidad de sueño). Las diferencias ajustadas entre los tratamientos entre ropinirol y placebo fueron: alteración del sueño (-15,2; 95% IC -19,37; -10,94; p<0,0001), cantidad de sueño (0,7 horas, 95% IC 0,49; 0,94; p<0,0001), "adecuación" al sueño (18,6; 95% IC 13,77; 23,45; p<0,0001) y somnolencia diurna (-7,5; 95% IC -10,86; -4,23; p<0,0001).

La eficacia a largo plazo fue evaluada en un estudio clínico de 26 semanas aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Los resultados globales fueron difíciles de interpretar debido a la significativa interacción del tratamiento según los centros y a la gran cantidad de datos que faltaban. No se pudo demostrar el mantenimiento de la eficacia a 26 semanas al compararlo con placebo.

Estudio de los efectos de ropinirol sobre la repolarización cardiaca
En un estudio riguroso del intervalo QT realizado en hombres y mujeres voluntarios sanos que recibieron dosis de 0,5, 1, 2 y 4 mg una vez al día de ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata), se observó un incremento máximo de duración del intervalo QT de 3,46 milisegundos (estimación puntual) a dosis de 1 mg en comparación con placebo. El límite superior del intervalo de confianza al 95% para la media del mayor efecto fue inferior a 7,5 milisegundos.
El efecto de ropinirol a dosis mayores no ha sido evaluado sistemáticamente.
Los datos clínicos disponibles procedentes del estudio QT no indican un riesgo de prolongación del intervalo QT a dosis de hasta 4 mg/día de ropinirol.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

En los ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes fueron de origen caucásico.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La biodisponibilidad del ropinirol es aproximadamente del 50% (36 a 57%), alcanzándose la Cmax alrededor de 1,5 h tras su administración. Las comidas con un alto contenido en grasas disminuyen la tasa de absorción de ropinirol, tal como indican un retraso en la T_{max} media de 2,6 horas y una disminución media de la C_{max} de un 25%.

Distribución

La unión de ropinirol a proteínas plasmáticas es baja (10 - 40%). De acuerdo con su alta lipofília, ropinirol presenta un amplio volumen de distribución (aproximadamente 7 l/Kg).

Biotransformación

Ropinirol se elimina principalmente a través de la isoenzima CYP1A2 del citocromo P450 y sus metabolitos se excretan principalmente en la orina. En los modelos animales para determinar la función dopaminérgica, el metabolito principal es, al menos, 100 veces menos potente que ropinirol.

Eliminación

Ropinirol se elimina de la circulación sistémica con una semivida de eliminación media de aproximadamente 6 horas. No se observan cambios en el aclaramiento oral de ropinirol tras la administración oral de dosis únicas y repetidas. Se ha observado una gran variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos.

Linealidad/no linealidad

La farmacocinética de ropinirol (Cmax y AUC) es lineal en todo el rango terapéutico entre 0,25 mg y 4 mg tras la administración de una dosis única y dosis repetidas.

Características relacionadas con la población

En pacientes de edad avanzada (65 años o mayores), el aclaramiento oral de ropinirol está reducido en aproximadamente un 15%, comparado con pacientes más jóvenes. En pacientes de edad avanzada, no es necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se observaron cambios en la farmacocinética de ropinirol en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min). En pacientes con enfermedad renal terminal que son sometidos de forma regular a hemodiálisis, el aclaramiento oral de ropinirol está reducido en aproximadamente un 30%. El aclaramiento oral de los metabolitos SKF-104557 y SKF-89124 también se redujo en aproximadamente un 80% y 60%, respectivamente. Por ello, la dosis máxima recomendada para estos pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas está limitada a 3 mg/día (ver sección 4.2).

Población Pediátrica

Los escasos datos farmacocinéticos obtenidos en adolescentes (12-17 años de edad, n=9) muestran que la exposición sistémica tras la administración de dosis únicas de 0,125 mg y 0,25 mg es similar a la observada en adultos (ver también sección 4.2; subpárrafo “Niños y adolescentes”).

Embarazo

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Se prevé que los cambios fisiológicos en el embarazo (incluida la disminución de la actividad de CYP1A2) conduzcan gradualmente a un aumento de la exposición sistémica materna de ropinirol (ver también sección 4.6).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología

El perfil toxicológico está determinado principalmente por la actividad farmacológica de ropinirol: cambios de comportamiento, hipoprolactinemia, disminución de la presión arterial y del pulso, ptosis y salivación. Sólo en la rata albina se observó degeneración de la retina solamente en un estudio a largo plazo a la dosis más alta (50 mg/kg/día), y fue probablemente asociado con una mayor exposición a la luz.

Genotoxicidad

No se han observado efectos genotóxicos en los test *in vitro* e *in vivo* realizados.

Carcinogenicidad

No se han observado efectos carcinogénicos en el ratón tras la realización de estudios de dos años en ratones y ratas con dosis de hasta 50 mg/kg/día. En la rata, la única lesión relacionada con ropinirol fue la hiperplasia de células de Leydig y adenoma testicular, debido al efecto hipoprolactinémico de ropinirol. Estas lesiones son consideradas fenómenos específicos de especie y no constituyen un riesgo para el uso clínico de ropinirol.

Toxicidad reproductora

En estudios de fertilidad en ratas hembra, se observaron efectos en la implantación debido al efecto reductor de la prolactina del ropinirol. Cabe señalar que la prolactina no es esencial para la implantación en seres humanos.

La administración de ropinirol a ratas preñadas a dosis tóxicas para la madre dio lugar a un descenso del peso del feto a dosis de 60 mg/kg/día (AUC medio en ratas aproximadamente 15 veces el AUC más alto de la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH)), un aumento de muerte fetal a dosis de 90 mg/kg/día (aproximadamente 25 veces el AUC más alto de la DMRH) y malformaciones digitales a dosis de 150 mg/kg/día (aproximadamente 40 veces el AUC más alto de la DMRH). No se han observado efectos teratogénicos en la rata a dosis de 120 mg/kg/día (aproximadamente 30 veces el AUC más alto de la DMRH) y no hay signos de un efecto durante la organogénesis del conejo cuando se administra solo ropinirol 20 mg/kg (60 veces la C_{max} humana media de la DMRH). Sin embargo, ropinirol a 10 mg/kg (30 veces la C_{max} humana media de la DMRH) administrado a conejos en combinación con L-dopa oral produjo una mayor incidencia y gravedad en malformaciones en los dedos que la L-dopa sola.

Seguridad Farmacológica

Se ha observado en estudios *in vitro* que ropinirol inhibe las corrientes dependientes de hERG. La CI_{50} es al menos 30 veces mayor que la máxima concentración plasmática esperada en pacientes tratados a la mayor dosis recomendada (4 mg/día), ver sección 5.1.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio

Cubierta pelicular:
Hipromelosa
Macrogol 400
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)
Indigotina (carmín de índigo) (E132).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 ºC.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster resistente para niños de PVC/PE/PVdC-Aluminio/papel.

Envases que contienen 28 u 84 comprimidos.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline, S.A.
P.T.M. C/ Severo Ochoa, 2
28760 Tres Cantos (Madrid)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 67.921

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Julio 2006
Fecha de la última renovación: 12 noviembre 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

08/2026

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS