

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ropinirol Kern Pharma 0,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Ropinirol Kern Pharma 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Ropinirol Kern Pharma 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Ropinirol Kern Pharma 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG.
Ropinirol Kern Pharma 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ropinirol Kern Pharma 0,25 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,25 mg de ropinirol (como hidrocloreto)
Excipientes: cada comprimido recubierto con película contiene 108,74 mg de lactosa como lactosa monohidrato.

Ropinirol Kern Pharma 0,5 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 0,5 mg de ropinirol (como hidrocloreto)
Excipientes: cada comprimido recubierto con película contiene 108,47 mg de lactosa como lactosa monohidrato.

Ropinirol Kern Pharma 1 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 1 mg de ropinirol (como hidrocloreto)
Excipientes: cada comprimido recubierto con película contiene 107,93 mg de lactosa como lactosa monohidrato.

Ropinirol Kern Pharma 2 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 2 mg de ropinirol (como hidrocloreto)
Excipientes: cada comprimido recubierto con película contiene 106,85 mg de lactosa como lactosa monohidrato.

Ropinirol Kern Pharma 5 mg:

Cada comprimido recubierto con película contiene 5 mg de ropinirol (como hidrocloreto)
Excipientes: cada comprimido recubierto con película contiene 103,60 mg de lactosa como lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Ropinirol Kern Pharma 0,25 mg: Comprimido recubierto con película, redondo, blanco.

Ropinirol Kern Pharma 0,50 mg: Comprimido recubierto con película, redondo, amarillo.

Ropinirol Kern Pharma 1 mg: Comprimido recubierto con película, redondo, verde.

Ropinirol Kern Pharma 2 mg: Comprimido recubierto con película, redondo, rosa.

Ropinirol Kern Pharma 5 mg: Comprimido recubierto con película, redondo, azul.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson en las siguientes condiciones:

- Tratamiento inicial como monoterapia, con el objeto de retrasar la introducción de levodopa.
- En combinación con levodopa, durante el curso de la enfermedad, cuando el efecto de levodopa disminuye o se hace inconsistente y aparecen fluctuaciones en el efecto terapéutico (“fin de dosis” o fluctuaciones tipo “on-off”).

4.2. Posología y forma de administración

Se recomienda ajustar individualmente la dosis, según la eficacia y tolerancia de la medicación. Ropinirol se administra tres veces al día, preferiblemente con las comidas, con objeto de mejorar la tolerancia gastrointestinal.

En caso de que esta dosis no sea factible/practicable, hay otras dosis disponibles de este producto.

Inicio del tratamiento

Se debería comenzar con una dosis de 0,25 mg, tres veces al día durante una semana.

Posteriormente, la dosis puede aumentarse en incrementos de 0,25 mg tres veces al día, de acuerdo con el siguiente régimen:

	Semana			
	1	2	3	4
Dosis unitaria (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Dosis diaria total (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

Pauta de tratamiento

Después de la fase inicial de ajuste, se puede proceder a incrementos semanales de 0,5 a 1 mg, tres veces al día (de 1,5 a 3 mg/día).

La respuesta terapéutica suele ocurrir con una dosis entre 3 y 9 mg/día. Si no se obtiene un control sintomático adecuado o si éste no se mantiene, se puede incrementar la dosis de ropinirol hasta 24 mg/día. No se han estudiado dosis mayores a 24 mg/día.

Cuando se administra ropinirol como tratamiento coadyuvante de levodopa, se puede reducir la dosis asociada de levodopa de manera gradual aproximadamente en un 20%.

Si se cambia el tratamiento con 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 debe suspenderse gradualmente reduciendo el número de dosis diarias a lo largo de una semana. (ver sección 4.4).

Ancianos

El aclaramiento de ropinirol está disminuido en pacientes mayores de 65 años. El aumento de la dosis debe ser gradual y ajustarse según la respuesta sintomática.

Insuficiencia renal

En los pacientes parkinsonianos con una alteración leve o moderada de la función renal (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min) no ocurre ningún cambio en el aclaramiento de ropinirol, por lo que no se necesita realizar un ajuste posológico en esta población.

Insuficiencia renal grave: ver sección 4.3.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min) e insuficiencia hepática.

Embarazo y lactancia (ver la sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias especiales

Ropinirol se ha relacionado con somnolencia y episodios de sueño repentino, particularmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Con poca frecuencia, se ha notificado sueño repentino durante las actividades diarias, en algunos casos sin conocimiento o señales de advertencia. Se debe informar a los pacientes de esto y aconsejarles que, durante el tratamiento con ropinirol, tengan precaución al conducir o utilizar maquinaria. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir o de utilizar maquinarias. Además, puede considerarse el reducir la dosis o finalizar el tratamiento.

Los pacientes con trastornos psiquiátricos o psicóticos sólo deben recibir tratamiento con agonistas dopaminérgicos cuando los posibles beneficios excedan los riesgos.

En pacientes tratados con agonistas de la dopamina para la enfermedad de Parkinson se han observado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad.

Este medicamento contiene 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.

Este medicamento contiene sodio.

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

Advertencias especiales

Ropinirol se ha relacionado con somnolencia y episodios de sueño repentino, particularmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Con poca frecuencia, se ha notificado sueño repentino durante las actividades diarias, en algunos casos sin conocimiento o señales de advertencia. Se debe informar a los pacientes de esto y aconsejarles que, durante el tratamiento con ropinirol, tengan precaución al conducir o utilizar maquinaria. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir o de utilizar maquinarias. Además, puede considerarse el reducir la dosis o finalizar el tratamiento.

Los pacientes con trastornos psiquiátricos o psicóticos sólo deben recibir tratamiento con agonistas dopaminérgicos cuando los posibles beneficios excedan los riesgos.

En pacientes tratados con agonistas de la dopamina para la enfermedad de Parkinson se han observado casos de ludopatía, aumento de la libido e hipersexualidad.

Este medicamento contiene 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.

Este medicamento contiene sodio.

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

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 enfermedad de Parkinson, 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 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.

Precauciones de uso

Patología cardiovascular grave (en particular, insuficiencia coronaria). Se recomienda la monitorización de la presión sanguínea, principalmente al comienzo del tratamiento (debido al riesgo de hipotensión postural).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha descrito ninguna interacción farmacocinética entre ropinirol y levodopa o domperidona, que obliguen al ajuste posológico de cualquiera de ellos.

Se ha descrito un aumento en la concentración plasmática de ropinirol en pacientes tratadas con altas dosis de estrógenos. Si una paciente recibe ya terapia de sustitución hormonal (TSH), se puede iniciar el tratamiento con ropinirol de la forma habitual. Sin embargo, si se suspende o se introduce TSH durante el tratamiento con ropinirol, puede ser necesario un ajuste de su posología de acuerdo con la respuesta clínica. Ropinirol se metaboliza principalmente por el enzima CYP1A2 del citocromo P450. Un estudio farmacocinético (con una dosis de ropinirol de 2 mg tres veces al día) en pacientes con enfermedad de Parkinson reveló que el ciprofloxacino incrementa la C_{max} y el AUC de ropinirol en un 60% y un 84% respectivamente, con un riesgo potencial de reacciones adversas. Por tanto, en pacientes que están recibiendo ropinirol, puede ser necesario ajustar la dosis de ropinirol cuando se inicia o interrumpe el tratamiento con medicamentos que inhiben el CYP1A2, tales como ciprofloxacino, enoxacino o fluvoxamina.

Un estudio de interacción farmacocinética en pacientes con la enfermedad de Parkinson entre ropinirol (a una dosis de 2 mg tres veces al día) y teofilina, un sustrato de CYP1A2, no reveló cambios en la farmacocinética del ropinirol o de teofilina.

No se ha estudiado la administración concomitante de ropinirol con agentes antihipertensivos y antiarrítmicos.

Los neurolépticos y otros antagonistas de la dopamina a nivel central, como sulpiride o metoclopramida, pueden disminuir la efectividad de ropinirol, por lo que debe evitarse su uso concomitante.

En un estudio efectuado con pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con digoxina, no se observaron interacciones que requirieran un ajuste de la dosis.

No se dispone de información respecto a la posible interacción entre ropinirol y el alcohol. Como con otros medicamentos activos a nivel central, los pacientes deben ser advertidos respecto a la toma conjunta de ropinirol con alcohol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados respecto al uso de ropinirol en las mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (reducción del peso fetal, aumento de la mortandad fetal y malformaciones, ver la sección 5.3). Ropinirol está contraindicado durante el embarazo (ver la sección 4.3). Si durante el tratamiento con ropinirol se descubre el embarazo, se debe pedir consejo especializado.

Lactancia

Ropinirol puede inhibir la lactancia, por lo que está contraindicado el tratamiento con ropinirol durante la misma.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

A los pacientes tratados con ropinirol y que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino se les debe informar que se abstengan de conducir o realizar actividades para las que una alteración del estado de alerta pueda suponer para ellos o para otras personas un riesgo de daño grave o muerte (por ej. manejo de maquinaria) hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia se hayan resuelto (ver también sección 4.4.).

4.8. Reacciones adversas

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

Las reacciones adversas se clasifican según el sistema del organismo y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados. Las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se determinaron generalmente a partir de la recopilación de datos de seguridad procedentes de poblaciones de ensayos clínicos y se expresan en forma de incidencia en exceso respecto a placebo. Las reacciones adversas raras y muy raras se determinaron generalmente a partir de datos post-comercialización y se refieren a la tasa de notificación más que a la frecuencia real.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: reacciones psicóticas (distintas de las alucinaciones) incluyendo delirio, ilusiones, paranoia, ludopatía, aumento de la libido.

Como se describe en la bibliografía para los agonistas dopaminérgicos utilizados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, se han observado casos de ludopatía (compulsiva) en pacientes tratados con ropinirol, que normalmente es reversible tras la interrupción del tratamiento. En algunos casos coincidieron otros factores como problemas históricos de ludopatía o un tratamiento concurrente dopaminérgico.

Uso en estudios con monoterapia:

Frecuentes: alucinaciones.

Uso en estudios con tratamiento coadyuvante:

Frecuentes: confusión, alucinaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: desvanecimientos (incluyendo vértigo).

Poco frecuentes: somnolencia en exceso durante el día, sueño repentino.

Ropinirol puede causar somnolencia y, de forma poco frecuente, puede producir somnolencia diurna excesiva y episodios de sueño repentino.

Uso en estudios con monoterapia:

Muy frecuentes: somnolencia, síncope.

Uso en estudios con tratamiento coadyuvante:

Muy frecuentes: discinesia, somnolencia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: hipotensión, hipotensión postural.

Se ha observado, tras la terapia con ropinirol, hipotensión o hipotensión postural, aunque raramente es grave.

Trastornos gastrointestinales

Uso en estudios con monoterapia:

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: dolor abdominal, vómitos, acidez gástrica.

Uso en estudios con tratamiento coadyuvante:

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: acidez gástrica.

Trastornos hepatobiliares

Se han notificado, en casos muy raros, reacciones hepáticas, principalmente aumento de enzimas hepáticas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración

Uso en estudios con monoterapia:

Frecuentes: edema en las piernas.

Frecuencia no conocida: Síndrome de abstinencia con agonistas dopaminérgicos, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor.

Síndrome de abstinencia con agonistas dopaminérgicos

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).

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: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No se conoce ningún caso de sobredosis voluntaria con ropinirol en los ensayos clínicos. En principio, los síntomas de la sobredosis de ropinirol deberían relacionarse con su actividad dopaminérgica y se podrían aliviar aplicando tratamiento con antagonistas dopaminérgicos, como los neurolepticos o la metoclopramida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes dopaminérgicos, agonistas dopaminérgicos.
Código ATC: N04BC04.

Ropinirol es un agonista dopaminérgico, no ergolínico. Ropinirol alivia la deficiencia de dopamina que caracteriza a la enfermedad de Parkinson estimulando los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado. Ropinirol actúa sobre el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la secreción de prolactina.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La absorción oral de ropinirol es rápida. Tiene una biodisponibilidad de aproximadamente el 50% (36 a 57%) y las concentraciones medias máximas del ropinirol se obtienen alrededor de 1,5h. tras su administración. Se han descrito amplias variaciones interindividuales en los parámetros farmacocinéticos y el incremento en la exposición sistémica (C_{max} y AUC) al ropinirol es proporcional al incremento de dosis en el rango de dosis terapéuticas, tras la administración de dosis únicas. Como ropinirol es una sustancia muy lipofílica, muestra un gran volumen de distribución (valor medio 6,7 L/kg, intervalo 3,4 – 19,5 L/kg) y se elimina de la circulación sistémica con una vida media de alrededor de 6 horas (intervalo 3,4-10,2 h.) y un aclaramiento aparente tras la administración oral de 58.7 L/h (intervalo 18,5-132 L/h). La unión a las proteínas plasmáticas del ropinirol es baja (10-40 %). La isoenzima CYP1A2 del citocromo P450 es la principal responsable del metabolismo oxidativo de ropinirol. Ropinirol y sus metabolitos son excretados fundamentalmente en orina. En los modelos animales, para determinar la función dopaminérgica, el principal metabolito es, como mínimo, 100 veces menos potente que ropinirol.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología: El perfil toxicológico viene determinado fundamentalmente por la actividad farmacológica del ropinirol: cambios de conducta, hipoprolactinemia, disminución de la presión arterial y frecuencia cardíaca, ptosis y salivación. Únicamente en la rata albina, en un estudio a largo plazo y tras la administración de dosis altas (50 mg/kg) se observó degeneración en la retina, probablemente asociada a una mayor exposición a la luz.

Genotoxicidad: no se ha observado genotoxicidad después de realizar las pruebas habituales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Carcinogénesis: En los estudios en ratón y rata de dos años de duración con dosis de hasta 50 mg/kg, no se evidenció efecto carcinogénico en el ratón. En la rata, las únicas lesiones relacionadas con el ropinirol fueron hiperplasia de las células de Leydig y adenoma testicular debido al efecto hipoprolactinémico de ropinirol. Estas lesiones se consideraron como un efecto específico de especie y no constituyen un riesgo para el uso clínico de ropinirol.

Toxicidad en la reproducción: la administración de dosis tóxicas de ropinirol a las ratas preñadas dio lugar a una disminución del peso fetal a 60 mg/kg (aproximadamente 15 veces la AUC a la dosis máxima en humanos), aumento de muertes fetales a 90 mg/kg (aproximadamente 25 veces la AUC a la dosis máxima en humanos) y malformaciones en los dedos a 150 mg/kg (aproximadamente 40 veces la AUC a la dosis máxima en humanos). No hubo efectos teratogénicos en la rata a 120 mg/kg (aproximadamente 30 veces la AUC a la dosis máxima en humanos) y no se observaron efectos sobre el desarrollo en los conejos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo:

Lactosa monohidrato,
Celulosa microcristalina,
Croscarmelosa de sodio,
Estearato de magnesio.

Recubrimiento:

Las cinco dosis de los comprimidos de ropinirol se distinguen por el color. La composición del recubrimiento varía así según la dosis. Todos los recubrimientos contienen:

Hipromelosa,
Macrogol 400.

Adicionalmente hay las siguientes variaciones:

	Dosis comprimido (mg) y color				
	0,25	0,50	1	2	5
Color comprimido	Blanco	Amarillo	Verde	Rosa	Azul
Dióxido de titanio (E-171)	✓	✓	✓	✓	✓
Óxido de hierro amarillo (E-172)		✓	✓	✓	
Óxido de hierro rojo (E-172)		✓		✓	
Laca de aluminio FD&C Azul nº2 (E-132)		✓	✓		
Laca de aluminio carmín índigo (E-132)					✓

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° C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Comprimidos de 0,25 mg: blister Aluminio/Aluminio, envase de 126 comprimidos.

Comprimidos de 0,5 mg: blister Aluminio/Aluminio, envase de 21 comprimidos.

Comprimidos de 1 mg: blister PVC/PCTFE/Aluminio, envase de 21 comprimidos y frasco de PEAD de 84 comprimidos.

Comprimidos de 2 mg: frasco de PEAD de 84 comprimidos

Comprimidos de 5 mg: frasco de PEAD de 84 comprimidos

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.

Venus, 72 – Pol. Ind. Colón II

08228 Terrassa - Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Diciembre 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020