FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ropinirol cinfa 0,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
ropinirol cinfa 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
ropinirol cinfa 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG
ropinirol cinfa 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG
ropinirol cinfa 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

ropinirol cinfa 0,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 0,25 mg de ropinirol (como hidrocloruro).
Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido contiene 114,46 mg de lactosa monohidrato.

ropinirol cinfa 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 0,5 mg de ropinirol (como hidrocloruro).
Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido contiene 114,18 mg de lactosa monohidrato.

ropinirol cinfa 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 1 mg de ropinirol (como hidrocloruro).
Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido contiene 113,61 mg de lactosa monohidrato.

ropinirol cinfa 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 2 mg de ropinirol (como hidrocloruro).
Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido contiene 112,47 mg de lactosa monohidrato.

ropinirol cinfa 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 5 mg de ropinirol (como hidrocloruro).
Excipientes con efecto conocido
Cada comprimido contiene 109,05 mg de lactosa monohidrato.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

ropinirol cinfa 0,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, cilíndricos y de color blanco.

ropinirol cinfa 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, cilíndricos y de color amarillo.

ropinirol cinfa 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, cilíndricos y de color verde.

ropinirol cinfa 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos recubiertos con película, cilíndricos y de color rosa.

ropinirol cinfa 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Comprimidos recubiertos con película, cilíndricos y de color 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

Posología

Adultos

Se recomienda ajustar individualmente la dosis, según la eficacia y tolerancia de la medicación.

Inicio del tratamiento
Se recomienda comenzar con una dosis de 0,25 mg de ropinirol, 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 de ropinirol (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Dosis diaria total de ropinirol (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 de ropinirol, tres veces al día (1,5 a 3 mg/día).
La respuesta terapéutica suele ocurrir con una dosis entre 3 y 9 mg/día de ropinirol. 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.
Si se interrumpe el tratamiento un día o más días, se debe considerar reiniciar el tratamiento mediante el ajuste de la dosis (ver arriba).
Cuando se administra ropinirol como tratamiento coadyuvante de levodopa, se puede reducir la dosis asociada de levodopa de manera gradual de acuerdo a la respuesta sintomática. En ensayos clínicos, la dosis de levodopa se redujo gradualmente alrededor de un 20% en pacientes tratados con ropinirol como tratamiento coadyuvante. En pacientes con la enfermedad de Parkinson en estado avanzado que reciban ropinirol en combinación con levodopa, pueden aparecer discinesias al inicio del tratamiento con ropinirol. En los ensayos clínicos se observó que una reducción de la dosis de levodopa puede mejorar la discinesia (ver sección 4.8).

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).

Población pediátrica y adolescentes:

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Ropinirol no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la insuficiencia de datos de 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 el ajuste de dosis no es necesario, la dosis de ropinirol debe ser ajustada individualmente, monitorizando cuidadosamente la tolerabilidad hasta obtener la respuesta clínica óptima.

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

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 ropinirol es 0,25 mg tres veces al día. La escalada de dosis posterior debe ser realizada de acuerdo con la tolerabilidad y eficacia. La dosis máxima recomendada de ropinirol es de 18 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.

Forma de administración:

Vía oral.
Ropinirol se administra tres veces al día, preferiblemente con las comidas, con objeto de mejorar la tolerancia gastrointestinal.

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.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Somnolencia y episodios de sueño repentino
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 que el paciente se dé cuenta o perciba 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 hayan experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir o de utilizar maquinarias. Puede considerarse reducir la dosis o finalizar el tratamiento.

Trastornos psicóticos o psiquiátricos
Los pacientes con trastornos psicóticos o psiquiátricos graves, o historia previa de dichos trastornos, sólo deben recibir tratamiento con agonistas dopaminérgicos cuando 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 ropinirol, pueden aparecer determinados síntomas y

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

comportamientos relacionados con las alteraciones en el control de impulsos incluyendo adicción patológica al juego, incremento de la libido, hipersexualidad, 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
En pacientes con enfermedad cardiovascular grave (en particular, insuficiencia coronaria), se recomienda la monitorización de la presión sanguínea, particularmente al comienzo del tratamiento, debido al riesgo de hipotensión.

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.

Advertencia sobre excipientes
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 menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 estos medicamentos.

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

Se ha descrito un aumento en la concentración plasmática de ropinirol en pacientes tratados con dosis altas de estrógenos. En pacientes que están recibiendo terapia de sustitución hormonal (TSH), se puede iniciar el tratamiento con ropinirol de la forma habitual. Sin embargo, si se suspende o se introduce la TSH durante

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

el tratamiento con ropinirol, puede ser necesario un ajuste de la posología de este último de acuerdo con la respuesta clínica.

Ropinirol se metaboliza principalmente por el isoenzima 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 ciprofloxacino incrementa la Cmáx y el AUC de ropinirol en un 60% y un 84% respectivamente, con un riesgo potencial de reacciones adversas. Por tanto, en pacientes que estén recibiendo ropinirol, puede ser necesario ajustar la dosis de ropinirol cuando se inicia o interrumpe el tratamiento con medicamentos que inhiban el CYP1A2, como por ejemplo 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, como medicamento representativo de los sustratos de CYP1A2, no reveló cambios en la farmacocinética de ropinirol o de teofilina.

Se sabe que el fumar induce el metabolismo de CYP1A2, por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis si los pacientes dejan o empiezan a fumar durante el tratamiento 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 en tratamiento con ropinirol que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, serán advertidos de que no pueden conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución del estado de alerta pudiera ponerlos, a ellos o a otros, en riesgo de daño grave o muerte (p.ej. utilización de máquinas), hasta que tales episodios y/o la somnolencia dejen de producirse (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.8. Reacciones adversas

A continuación se presentan las reacciones adversas clasificadas por sistema corporal y frecuencia. Se indica si estas reacciones adversas se comunicaron de los ensayos clínicos en monoterapia o en combinación con levodopa.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las frecuencias 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.

Trastornos del sistema inmunológico:
- Frecuencia no conocida: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, erupción cutánea, prurito).

Trastornos psiquiátricos:
- Frecuentes: alucinaciones.
- Poco frecuentes: reacciones psicóticas (diferentes de alucinaciones) incluyendo delirio, trastorno delirante y paranoia.
- Frecuencia no conocida: agresión*, síndrome de desregulación de dopamina, manía, alteraciones en el control de impulsos** (ver sección 4.4).

*La agresión se ha asociado tanto a reacciones psicóticas como compulsivas.
** Las alteraciones en el control de impulsos: adicción patológica al juego, incremento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones o comer compulsivamente pueden aparecer en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo ropinirol (ver sección 4.4).

Uso en estudios con terapia combinada.
- Frecuentes: confusión.

Trastornos del sistema nervioso:
- Muy frecuentes: somnolencia.
- Frecuentes: mareo (incluyendo vértigo).
- Poco frecuentes: somnolencia diurna excesiva, sueño repentino. Ropinirol puede causar somnolencia y, de forma poco frecuente, se ha asociado con somnolencia diurna excesiva y episodios de sueño repentino.

Uso en estudios con monoterapia:
- Muy frecuentes: síncope.

Uso en estudios con terapia combinada:
- Muy frecuentes: discinesia. En pacientes con enfermedad de Parkinson en estado avanzado, pueden aparecer discinesias durante el inicio del tratamiento. En ensayos clínicos se observó que una reducción de la dosis de levodopa puede mejorar la discinesia (ver sección 4.2).

Trastornos vasculares:
- Poco frecuentes: hipotensión, hipotensión postural. La hipotensión o hipotensión postural, son raramente graves.

Trastornos gastrointestinales:
- Muy frecuentes: náuseas.
- Frecuentes: acidez gástrica.

Uso en estudios con monoterapia:
- Frecuentes: vómitos, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares:
- Frecuencia no conocida: reacciones hepáticas, principalmente aumento de enzimas hepáticas.

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:
- Frecuencia no conocida: Erección peneana espontánea

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
- Poco frecuentes: Hipo

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Uso en estudios con monoterapia:
- Frecuentes: edema periférico (incluyendo edema de 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 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 se pueden aliviar con el tratamiento apropiado con antagonistas dopaminérgicos, como los neurolépticos o la metoclopramida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

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

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. No se ha realizado un estudio QT de dosis hasta 24 mg/día, por lo que no se puede descartar el riesgo de prolongación del intervalo QT.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La biodisponibilidad del ropinirol es aproximadamente del 50% (36 a 57%). La absorción oral de ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) es rápida alcanzándose el pico de concentración de ropinirol alrededor de 1,5 horas 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 $T_{máx}$ media de 2,6 horas y una disminución media de la $C_{máx}$ de un 25%.

Distribución

La unión de ropinirol a proteínas plasmáticas es baja (10 – 40%). De acuerdo con su alta lipofilia, 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. El aumento de la exposición sistémica de ropinirol ($C_{máx}$ y AUC) es aproximadamente proporcional en el rango de dosis terapéuticas. No se observan cambios en el aclaramiento de ropinirol tras la administración oral de dosis únicas y repetidas. Se ha observado una gran variabilidad interindividual de los parámetros farmacocinéticos.

Insuficiencia renal
No se observaron cambios en la farmacocinética de ropinirol en pacientes con enfermedad de Parkinson con insuficiencia renal de leve a moderada.

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 enfermedad de Parkinson está limitada a 18 mg/día (ver sección 4.2).

Embarazo
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

Toxicidad Reproductiva
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 2 veces el AUC más alto de la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH)), aumento de muerte fetal a dosis de 90 mg /kg/día (aproximadamente 3 veces el AUC más alto de la DMRH) y malformaciones digitales a dosis de 150 mg/kg/día (aproximadamente 5 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 4 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 (9,5 veces la $C_{máx}$ humana media de la DMRH). Sin embargo, ropinirol a 10 mg/kg

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

(4,8 veces la $C_{máx}$ 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.

Toxicología
El perfil de toxicidad viene determinado fundamentalmente por la actividad farmacológica de 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 la dosis más alta (50 mg/kg/día) se observó degeneración de la retina, probablemente asociada con 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 de dos años de duración en ratón y rata con dosis de hasta 50mg/kg/día, no se evidenció efecto carcinogénico en el ratón. En la rata, las únicas lesiones relacionadas con 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.

Seguridad Farmacológica
Se ha observado en estudios in vitro que ropinirol inhibe las corrientes dependientes de hERG. La CI50 es 5 veces mayor que la máxima concentración plasmática esperada en pacientes tratados a la mayor dosis recomendada (24 mg/día), ver sección 5.1.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio.

Recubrimiento del comprimido:
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
- Dióxido de titanio (E-171).

Adicionalmente hay las siguientes variaciones:

	Dosis del comprimido (mg)				
	0,25	0,50	1	2	5
Color comprimido	*Blanco*	*Amarillo*	*Verde*	*Rosa*	*Azul*
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)					✓

MEDICAMENTO ANULADO
MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25º C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

ropinirol cinfa 0,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Se presenta en blísteres de Aluminio/Aluminio. Cada envase contiene 126 comprimidos.

ropinirol cinfa 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Se presenta en blísteres de Aluminio/Aluminio. Cada envase contiene 21 comprimidos.

ropinirol cinfa 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Se presenta en blísteres de PVC/PCTFE/Aluminio. Cada envase contiene 21 comprimidos.
Se presenta en frascos de PEAD. Cada envase contiene 84 comprimidos.

ropinirol cinfa 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Se presenta en frascos de PEAD. Cada envase contiene 84 comprimidos.

ropinirol cinfa 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Se presenta en frascos de PEAD. Cada envase contiene 84 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Cinfa, S.A.
Carretera Olaz-Chipi, 10. Polígono Industrial Areta
31620 Huarte (Navarra) – España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ropinirol cinfa 0,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.440
ropinirol cinfa 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.441
ropinirol cinfa 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.442
ropinirol cinfa 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.443
ropinirol cinfa 5 mg comprimidos recubiertos con película EFG: 69.444

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

Diciembre 2007

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023

MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios