

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ropinirol STADA 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 0,57 mg de ropinirol hidrocloreto, equivalente a 0,5 mg de ropinirol.

Excipiente(s) con efecto conocido:

Un comprimido recubierto con película contiene 101,58 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Ropinirol STADA 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG Comprimidos recubiertos con película amarillos y redondos..

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Ropinirol está indicado en el:

- 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").
- Tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave (RLS) (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Ropinirol se puede tomar con las comidas, con objeto de mejorar la tolerancia gastrointestinal. Se recomienda ajustar individualmente la dosis, según la eficacia y tolerancia de la medicación.

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson:

Ropinirol debe tomarse tres veces al día

Inicio del tratamiento:

Se recomienda comenzar con una dosis de 0,25 mg, tres veces al día durante la primera semana. Posteriormente, la dosis puede aumentarse en incrementos de 0,25 mg por dosis, 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 por dosis, tres veces al día (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 después de la fase inicial de ajuste, se puede incrementar la dosis de ropinirol hasta 24mg/día.

No se han estudiado dosis de ropinirol 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 con otro agonista dopaminérgico por ropinirol, se deben seguir las normas del titular de la autorización de comercialización para su suspensión, antes de comenzar con ropinirol.

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

Síndrome de las Piernas Inquietas

Ropinirol debe tomarse justo antes de acostarse, no obstante puede tomarse hasta 3 horas antes de retirarse a descansar.

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 los 5 días 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 siguiente.

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

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

La eficacia del tratamiento con ropinirol no se ha demostrado más allá de 12 semanas (ver sección 5.1). La respuesta del paciente a ropinirol debe evaluarse tras 12 semanas de tratamiento y reconsiderarse la necesidad de continuar el tratamiento.

Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, debe reiniciarse utilizando el ajuste de dosis como se ha indicado previamente.

Información general para todas las indicaciones terapéuticas

Suspensión del tratamiento

La suspensión brusca del tratamiento dopaminérgico puede producir un síndrome neuroléptico maligno (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Ancianos

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.

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.

Enfermedad de Parkinson

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).

Síndrome de las piernas inquietas

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 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).

Población pediátrica

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

Para dosis que no se puedan conseguir con una dosis, hay otras dosis disponibles de este medicamento.

Forma de administración

Vía oral.

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 < 30ml/min) sin hemodiálisis regular.
- Insuficiencia hepática.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ropinirol se ha relacionado con somnolencia y episodios de sueño repentino, particularmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson (ver sección 4.8.). Con poca frecuencia, se ha notificado sueño repentino durante las actividades diarias, en algunos casos sin conocimiento o señales de advertencia, sin embargo, en el Síndrome de las Piernas Inquietas este fenómeno es muy raro. 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 reducir la dosis o finalizar el tratamiento.

El uso excesivo de ropinirol puede inducir el síndrome de desregulación dopaminérgica (SDD).

Alteraciones en el control de los impulsos

Los pacientes deben ser controlados regularmente en el desarrollo de las alteraciones del control de los impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben ser conscientes que pueden producirse síntomas conductuales en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, como Ropinirol STADA, incluyendo adicción patológica al juego, incremento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas o comer compulsivamente.

Síndrome neuroléptico maligno

Se han notificado síntomas de síndrome neuroléptico maligno tras la interrupción brusca del tratamiento dopaminérgico. Por lo tanto, se recomienda disminuir gradualmente el tratamiento (ver sección 4.2).

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).

Se ha observado un empeoramiento paradójico de los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas durante el tratamiento con ropinirol que se ha descrito como un aumento (inicio más temprano, incremento de la intensidad o propagación de los síntomas en las extremidades no afectadas) o efecto rebote temprano (reaparición de los síntomas a primera hora de la mañana). Si esto ocurriera, se debe revisar la idoneidad del tratamiento con ropinirol y podría contemplarse un ajuste de la dosis o la interrupción del mismo (ver sección 4.8).

Los pacientes con trastornos psicóticos graves o historial de trastornos psicóticos no deben recibir tratamiento con agonistas dopaminérgicos a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos. 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 de agonistas de la dopamina

Para interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, ropinirol debe reducirse

gradualmente (ver sección 4.2). Pueden producirse efectos adversos no motores cuando se reduce o se interrumpe el uso de agonistas de la dopamina, incluido el ropinirol. Los síntomas incluyen apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor que pueden ser graves. Los pacientes deben ser informados sobre esto antes de reducir el agonista de la dopamina, y monitorizados regularmente a partir de entonces. En caso de que los síntomas persistan, puede ser necesario aumentar temporalmente la dosis de ropinirol (ver sección 4.8).

Alucinaciones

Las alucinaciones se conocen como un efecto secundario del tratamiento con agonistas dopaminérgicos y levodopa. Los pacientes deben ser informados de que pueden ocurrir alucinaciones.

Este medicamento contiene lactosa monohidrato.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a galactosa, de insuficiencia de lactosa de Lapp o síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento..

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 ciprofloxacino incrementa la $C_{máx}$ 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, cimetidina 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 representativo de los sustratos de CYP1A2, no reveló cambios en la farmacocinética del ropinirol o de teofilina. Por tanto, no se espera que ropinirol compita con el metabolismo de otros medicamentos que son metabolizados por el CYP1A2.

Basándose en datos in-vitro, ropinirol tiene un pequeño potencial para inhibir el citocromo P450 a dosis terapéuticas. Por lo tanto, es improbable que ropinirol afecte la farmacocinética de otros medicamentos, con el mecanismo vía citocromo P450. Es conocido que fumar induce el metabolismo del CYP1A2, por lo tanto en pacientes que dejan o empiezan a fumar durante el tratamiento con ropinirol, quizás requieran un ajuste de la dosis.

Se ha descrito un aumento en la concentración plasmática de ropinirol en enfermas tratadas con altas dosis de estrógenos. Si una mujer recibe ya terapia de sustitución hormonal (TSH), se puede iniciar 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.

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

Los neurolépticos y otros antagonistas de la dopamina centralmente activos, como sulpirida o metaclopramida, pueden disminuir la efectividad del ropinirol y, por tanto, debe evitarse el uso concomitante de estos medicamentos con ropinirol. Se han comunicado casos de desequilibrio de INR en pacientes que tomaron antagonistas de la vitamina K y ropinirol. Se justifica una mayor monitorización clínica y biológica.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados del uso de ropinirol en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3.).

Como que no se conoce el riesgo potencial en humanos, se recomienda que ropinirol no sea utilizado durante el embarazo salvo que el beneficio para la paciente supere el riesgo potencial para el feto.

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 clasifican según sistema del organismo y frecuencia.

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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.

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

Tabla 1: Reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos de 12 semanas en el Síndrome de Piernas Inquietas (ropinirol n=309, placebo n=307)

<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes	Nerviosismo
Poco frecuentes	Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	Síncope, somnolencia, mareo (incluyendo vértigo)
<i>Trastornos vasculares</i>	
Poco frecuentes	Hipotensión postural, hipotensión
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes	Vómitos, náuseas
Frecuentes	Dolor abdominal
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes	Fatiga
Frecuencia no conocida	Síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor.

Tabla 2: Reacciones adversas comunicadas en otros ensayos clínicos en el Síndrome de Piernas Inquietas

<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Poco frecuentes	Alucinaciones
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuentes	Potenciación, Efecto rebote temprano (ver sección 4.4)

Manejo de las reacciones adversas

Debe considerarse una reducción de la dosis si los pacientes experimentan reacciones adversas importantes. Si cesan las reacciones adversas, puede re-establecerse un ajuste gradual de la dosis. Si es necesario, puede utilizarse medicación antiemética con antagonistas dopaminérgicos que no 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 expresan en forma de incidencia en exceso respecto a placebo.

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en enfermedad de Parkinson a dosis de hasta 24 mg/día

<i>Trastornos psiquiátricos</i>	
Frecuentes	Alucinaciones, confusión
Poco frecuentes	Aumento de la libido
Muy frecuentes	Síncope, discinesia, somnolencia
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Muy frecuentes	Náuseas
Frecuentes	Vómitos, dolor abdominal, ardor gástrico
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes	Edema de pierna

Notificaciones post-comercialización

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, erupción cutánea, prurito). Se han notificado reacciones psicóticas (diferentes de alucinaciones) incluyendo ideas delirantes, paranoia, percepciones erróneas.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: Síndrome de desregulación dopaminérgica (SDD), agresividad*

* Se ha asociado agresión a reacciones psicóticas así como a síntomas compulsivos.

Alteraciones del control de los impulsos

En pacientes tratados con agonistas de la dopamina, incluyendo ropinirol, puede producirse una adicción patológica al juego, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas o comer compulsivamente (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

En la enfermedad de Parkinson, ropinirol se asocia con somnolencia y con poca frecuencia ($\geq 1/1.000$ 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 ($\geq 1/1.000$ 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.

Síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina

Pueden producirse efectos adversos no motores cuando se reduce o se interrumpe la administración de agonistas de la dopamina, incluido el ropinirol (ver sección 4.4).

Empleo de ropinirol en la enfermedad de Parkinson

Cabe señalar si los siguientes efectos adversos se notificaron en ensayos clínicos como monoterapia o como terapia adyuvante a la levodopa.

Dentro de cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Trastornos del sistema inmunitario

Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, erupción cutánea, prurito)
------------------------	---

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes:	Alucinaciones.
Poco frecuentes:	Reacciones psicóticas (otras además de las alucinaciones) incluyendo delirio, desilusión, paranoia.

Alteraciones del control de los impulsos

En pacientes tratados con agonistas de la dopamina, incluyendo ropinirol, puede producirse una adicción patológica al juego, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas o comer compulsivamente (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Uso en estudios con tratamiento coadyuvante:

Frecuentes:	Confusión.
-------------	------------

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes:	Somnolencia.
Frecuentes:	Mareos (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 frecuente:	Síncope
----------------	---------

Uso en estudios con tratamiento coadyuvante:

Muy frecuentes: Discinesia. En pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, puede producirse discinesias durante el inicio del tratamiento con ropinirol. Los ensayos clínicos han mostrado que la 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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor

Uso en estudios con monoterapia:
Frecuentes: Edema de pierna

Síndrome de abstinencia de agonistas de la dopamina

Pueden producirse efectos adversos no motores cuando se reduce o se interrumpe la administración de agonistas de la dopamina, incluido el ropinirol (ver sección 4.4).

Comunicación de efectos adversos:

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

<https://www.notificaram.es>. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

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 neurolepticos o la metoclopramida.

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 cuerpo estriado.

Eficacia clínica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Ropinirol mitiga la deficiencia de dopamina, que caracteriza la enfermedad de Parkinson, mediante la estimulación de receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado.

Eficacia clínica en el tratamiento del Síndrome de Piernas Inquietas

Ropinirol 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 cuatro 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 del 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 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.

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

Efecto clínico adicional

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 al 95%

de confianza 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 puede excluirse el riesgo de prolongación del intervalo QT ya que no se han realizado estudios con dosis hasta 24 mg/día.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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_{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 lipofilia, ropinirol presenta un amplio volumen de distribución (aproximadamente 7 l/Kg).

Biotransformación

Ropinirol se elimina principalmente por metabolismo 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_{max} 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.

Linealidad

La farmacocinética de ropinirol es totalmente lineal (C_{max} y AUC) en 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

En pacientes con insuficiencia renal poco grave a moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min), no se observan cambios en la farmacocinética de ropinirol.

Enfermedad de Parkinson

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).

Síndrome de las Piernas Inquietas

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 las Piernas Inquietas está limitada a 3 mg/día (ver sección 4.2).

Población pediátrica investigada para el Síndrome de las Piernas Inquietas

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología

El perfil de toxicidad 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 la dosis más alta (50 mg/kg/día) se observó degeneración en la retina, y fue 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 50mg/kg/día, 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 reproductiva

Indicación de la enfermedad de Parkinson

La administración de ropinirol a ratas preñadas en dosis tóxicas para las mismas reduce el peso fetal con dosis de 60 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el AUC de la dosis máxima en humanos), aumenta la mortalidad fetal con dosis de 90 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el AUC de la dosis máxima en humanos) y provoca malformaciones digitales con dosis de 150 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el AUC de la dosis máxima en humanos). La dosis de 120 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces el AUC de la dosis máxima en humanos) no provocó ningún efecto teratogénico en la rata ni tampoco sobre el desarrollo de los conejos.

Síndrome de las Piernas Inquietas

La administración de ropinirol a ratas preñadas en dosis tóxicas para las mismas reduce el peso fetal con dosis de 60 mg/kg/día (aproximadamente 15 veces el AUC de la dosis máxima en humanos), aumenta la mortalidad fetal con dosis de 90 mg/kg/día (aproximadamente 25 veces el AUC de la dosis máxima en humanos) y provoca malformaciones digitales con dosis de 150 mg/kg/día (aproximadamente 40 veces el AUC de la dosis máxima en humanos). La dosis de 120 mg/kg/día (aproximadamente 30 veces el AUC de la dosis máxima en humanos) no provocó ningún efecto teratogénico en la rata ni tampoco sobre el desarrollo de los conejos.

Seguridad Farmacológica

Indicación de la enfermedad de Parkinson

Se ha observado en estudios *in vitro* que ropinirol inhibe las corrientes dependientes de hERG. La IC50 es al menos 5 veces mayor que la máxima concentración plasmática esperada en pacientes tratados a la mayor dosis recomendada (24 mg/día), ver sección 5.1.

Síndrome de las Piernas Inquietas

Se ha observado en estudios *in vitro* que ropinirol inhibe las corrientes dependientes de hERG. La IC50 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, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio.

Cubierta pelicular:

(amarilla): hipromelosa, macrogol 400, dióxido de titanio E171, polisorbato 80 E433, óxido de hierro amarillo E172, óxido de hierro rojo E172.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

Blíster PVC/Aclar/Aluminio:

2 años

Frascos HDPE:

18 meses

Blíster Aluminio/Aluminio:

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Blíster PVC/Aclar/Aluminio: No conservar a temperatura superior a 25°C.
A fin de proteger el producto de la humedad, conservar en el envase original.

Frascos HDPE:

No conservar a temperatura superior a 30°C.
A fin de proteger el producto de la humedad, conservar el frasco bien cerrado.

Blíster Aluminio/Aluminio: No conservar a temperatura superior a 30°C.
A fin de proteger el producto de la humedad, conservar en el envase original..

6.5. Naturaleza y contenido del envase

- Blíster PVC/Aclar/Aluminio:

Envases de 7, 21, 28, 30, 60, 84 o 90 comprimidos recubiertos con película

- Frascos HDPE con cierre a prueba de niños:

Envases de 7, 21, 28, 30, 60, 84 o 90 comprimidos recubiertos con película

- Blíster Aluminio/Aluminio

Envases de 7, 21, 28, 30, 60, 84 o 90 comprimidos recubiertos con película
No todos los envases pueden estar comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna en particular.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69876

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

Junio de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2017