

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rolpryna SR 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Rolpryna SR 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Rolpryna SR 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Rolpryna SR 2 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2 mg de ropinirol (como hidrocloreuro).
Excipientes con efecto conocido: 156,48 mg de lactosa.

Rolpryna SR 4 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de ropinirol (como hidrocloreuro).
Excipientes con efecto conocido: 154,32 mg de lactosa.

Rolpryna SR 8 mg

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 8 mg de ropinirol (como hidrocloreuro).
Excipientes con efecto conocido: 149,99 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Rolpryna SR 2 mg:

Comprimido de liberación prolongada de color rosa, biconvexos y ovalados (aproximadamente 15,1 mm de longitud, 8,1 mm de ancho y 6,0 mm de espesor).

Rolpryna SR 4 mg:

Comprimido de liberación prolongada de color marrón claro, biconvexos y ovalados (aproximadamente 15,1 mm de longitud, 8,1 mm de ancho y 6,0 mm de espesor).

Rolpryna SR 8 mg:

Comprimido de liberación prolongada de color rojo pardo, biconvexos y ovalados (aproximadamente 15,1 mm de longitud, 8,1 mm de ancho y 6,0 mm de espesor).

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.

Pauta de inicio

La dosis inicial de ropinirol comprimidos de liberación prolongada es de 2 mg una vez al día durante la primera semana; se debe incrementar la dosis a 4 mg una vez al día desde la segunda semana de tratamiento. Puede observarse una respuesta terapéutica con la dosis de 4 mg una vez al día de ropinirol comprimidos de liberación prolongada.

A los pacientes que inicien el tratamiento con una dosis de 2 mg/día de ropinirol comprimidos de liberación prolongada y que experimenten efectos adversos que no puedan tolerar, les puede ser beneficioso cambiar el tratamiento a ropinirol comprimidos recubiertos con película (de liberación inmediata) a una dosis diaria menor, dividida en tres dosis iguales.

Pauta de tratamiento

Los pacientes deben mantenerse con la dosis más baja de ropinirol comprimidos de liberación prolongada con la que se obtenga el control sintomático.

Si no se obtiene un control sintomático suficiente, o si éste no se mantiene, a la dosis de 4 mg al día de ropinirol comprimidos de liberación prolongada, la dosis diaria puede incrementarse en 2 mg en intervalos semanales, o mayores, hasta una dosis de 8 mg una vez al día de ropinirol comprimidos de liberación prolongada.

Si todavía no se obtiene un control sintomático suficiente, o si éste no se mantiene, a la dosis de 8 mg al día de ropinirol comprimidos de liberación prolongada, la dosis diaria puede incrementarse entre 2 mg y 4 mg, en intervalos de 2 semanas o mayores. La dosis máxima diaria de ropinirol comprimidos de liberación prolongada es de 24 mg.

Se recomienda prescribir a los pacientes el mínimo número de comprimidos de liberación prolongada necesarios para obtener la dosis requerida utilizando para ello los comprimidos de liberación prolongada disponibles de dosis más altas.

Si se interrumpe el tratamiento por un día, o más días, se debe considerar reiniciar el tratamiento mediante el ajuste de la dosis (ver información previa).

Cuando se administra ropinirol comprimidos de liberación prolongada como tratamiento combinado con levodopa, puede ser posible reducir gradualmente la dosis de levodopa, de acuerdo a la respuesta clínica. En los ensayos clínicos, la dosis de levodopa se redujo gradualmente en aproximadamente un 30% en aquellos pacientes que recibieron de forma concomitante ropinirol comprimidos de liberación prolongada. En pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, que reciben comprimidos de liberación prolongada de ropinirol en combinación con levodopa, pueden aparecer discinesias durante la pauta de inicio de ropinirol comprimidos de liberación prolongada. En los ensayos clínicos se mostró 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 pautas para su suspensión del tratamiento, antes de comenzar con ropinirol.

Como ocurre con otros agonistas dopaminérgicos, ropinirol debe suspenderse gradualmente, reduciendo la dosis diaria a lo largo de una semana. (Ver sección 4.4)

Cambio de ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) a ropinirol comprimidos de liberación prolongada

Los pacientes pueden pasar, de un día a otro, de ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) a ropinirol comprimidos de liberación prolongada. La dosis de ropinirol comprimidos de liberación prolongada debe basarse en la dosis total diaria de ropinirol comprimidos recubiertos con película que el paciente esté tomando. La tabla siguiente muestra las dosis recomendadas de ropinirol comprimidos de liberación prolongada para pacientes que cambian de ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata).

Cambio de ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) a ropinirol comprimidos de liberación prolongada.

Ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) Dosis total diaria de (mg)	Ropinirol comprimidos de liberación prolongada Dosis total diaria de (mg)
0,75-2,25	2
3-4,5	4
6	6
7,5-9	8
12	12
15-18	16
21	20
24	24

Después de cambiar a ropinirol comprimidos de liberación prolongada, la dosis debe ser ajustada dependiendo de la respuesta terapéutica (ver “pauta de inicio” y “pauta de tratamiento”).

Pacientes de edad avanzada

El aclaramiento de ropinirol se reduce aproximadamente un 15% en pacientes mayores de 65 años. Aunque no sea necesario un ajuste de la dosis, la dosis de ropinirol debe ajustarse individualmente, con control exhaustivo de la tolerabilidad, hasta alcanzar según la respuesta clínica óptima. En pacientes mayores de 75 años, puede considerarse un ajuste posológico más lento durante el inicio del tratamiento.

Insuficiencia Renal

En los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min) no se han observado cambios en el aclaramiento de ropinirol, lo que indica que no se necesita realizar un ajuste posológico en esta población.

Un estudio del uso de ropinirol en pacientes con nefropatía en fase terminal (pacientes que se someten a hemodiálisis) ha mostrado que es necesario un ajuste de la dosis en estos pacientes de la manera siguiente: La dosis inicial recomendada de ropinirol en comprimidos de liberación prolongada es de 2 mg una vez al día. Los aumentos de la dosis deben basarse en la tolerabilidad y la eficacia. La dosis máxima recomendada es de 18 mg/día en pacientes que reciben diálisis regular. No son necesarias dosis complementarias después de la hemodiálisis (ver sección 5.2).

No se ha estudiado el uso de ropinirol en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) sin hemodiálisis regular.

Población pediátrica

Ropinirol comprimidos de liberación prolongada no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años debido a la insuficiencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Forma de administración

Vía oral.

Ropinirol comprimidos de liberación prolongada debe tomarse una vez al día, a la misma hora del día. Los comprimidos de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Ropinirol comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros y no masticarse, triturarse, o partirse, porque el recubrimiento asegura la liberación prolongada.

Forma de administración

Vía oral.

Rolpryna SR comprimidos de liberación prolongada debe tomarse una vez al día, a la misma hora del día. Los comprimidos de liberación prolongada pueden tomarse con o sin alimentos (ver sección 5.2).

Rolpryna SR comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros y no masticarse, triturarse, o partirse, porque el recubrimiento asegura la liberación prolongada.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes indicados 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

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 (ver sección 4.8), 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.

Trastornos psicóticos

Los pacientes con trastornos psiquiátricos o psicóticos graves, o antecedentes de éstos, no deben recibir tratamiento con agonistas dopaminérgicos, a menos que los posibles beneficios excedan los riesgos.

Trastornos del control de impulsos

Los pacientes deben ser controlados periódicamente para prevenir el desarrollo de trastornos del control de impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos que los síntomas conductuales pueden aparecer en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo ropinirol, con el desarrollo de trastornos del control de impulsos incluyen adicción patológica al juego, aumento de la libido, hipersexualidad, comprador compulsivo, comer en exceso o compulsivamente. Si aparecen estos síntomas, debe considerarse una reducción de la dosis o interrumpir el tratamiento.

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

Se han notificado síntomas que sugieren síndrome neuroléptico maligno con la retirada abrupta del tratamiento dopaminérgico. Por lo tanto, se recomienda la retirada gradual del tratamiento (ver sección 4.2).

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.

Tránsito gastrointestinal rápido

Los comprimidos de liberación prolongada de ropinirol se han diseñado para liberar la medicación durante un período de 24 horas. Si se produce un tránsito gastrointestinal rápido, puede haber riesgo de liberación incompleta de la medicación y de presencia de residuos de medicación en las heces.

Hipotensión

Debido al riesgo de hipotensión, los pacientes con enfermedad cardiovascular grave (en particular, insuficiencia coronaria) deben ser tratados con precaución. Se recomienda la monitorización de la presión sanguínea, principalmente al comienzo del tratamiento.

Advertencias 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.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No hay ninguna interacción farmacocinética entre ropinirol y levodopa o domperidona que obligue al ajuste posológico de cualquiera de ellos.

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 medicamentos con ropinirol.

Ropinirol se metaboliza principalmente por el isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Un estudio farmacocinético (con una dosis de ropinirol comprimidos recubiertos con película de liberación inmediata, de 2 mg, tres veces al día) en pacientes con enfermedad de Parkinson indicó que ciprofloxacino incrementa la $C_{máx}$ y el AUC de ropinirol en un 60% y un 84% respectivamente, con un riesgo potencial de acontecimientos adversos. 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, como medicamento representativo de los sustratos del CYP1A2, no produjo cambios en la farmacocinética de ropinirol o de teofilina.

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 la dosis de éste de acuerdo con la respuesta clínica.

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

En pacientes que reciben la combinación de antagonistas de vitamina K y ropinirol, se han notificado casos de INR desequilibrado. Se garantiza una mayor 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 ser aumentadas 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 no ser que el beneficio potencial para la paciente supere el potencial 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

La influencia de ropinirol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Los pacientes en tratamiento con ropinirol que presenten alucinaciones, 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.).

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.

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).

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

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos en enfermedad de Parkinson con ropinirol comprimidos de liberación prolongada a dosis de hasta 24 mg/día o en informes posteriores a la comercialización.

	Monoterapia	En combinación
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad (incluida urticaria, angioedema, erupción cutánea, prurito)	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Frecuentes	Alucinaciones	
Poco frecuentes	Reacciones psicóticas (distintas de alucinaciones), incluidos delirio, ideas delirantes, paranoia	
Frecuencia no conocida	(Pueden producirse juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, compras compulsivas, comer en exceso o compulsivamente en pacientes tratados con agonistas de dopamina incluido ropinirol (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)	
	Manía (ver sección 4.4), agresividad*, síndrome de desregulación de dopamina	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Muy frecuentes	Somnolencia	Somnolencia**
	Síncope	Discinesia***
Frecuentes	Mareo (incluido vértigo), episodios de sueño repentinos	
Poco frecuentes	Somnolencia diurna excesiva*	
<i>Trastornos vasculares</i>		
Frecuentes		Hipotensión postural o hipotensión
Poco frecuentes	Hipotensión postural o hipotensión	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Muy frecuentes	Náuseas	Náuseas*****
Frecuentes	Estreñimiento, ardor de estómago	
	Vómitos, dolor abdominal	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
Frecuencia no conocida	Reacciones hepáticas (principalmente aumento de las enzimas hepáticas)	
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Frecuentes	Edema periférico	
	Edema de pierna	

Frecuencia no conocida	Síndrome de abstinencia con agonistas dopaminérgicos, (incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor) *****	
------------------------	--	--

* La agresividad se ha asociado a reacciones psicóticas y también a síntomas compulsivos.

** Se ha notificado somnolencia con mucha frecuencia en los ensayos clínicos de tratamiento complementario de liberación inmediata y con frecuencia en los ensayos clínicos de tratamiento complementario de liberación prolongada.

*** En pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, pueden producirse discinesias durante el ajuste inicial de la dosis de ropinirol. Los ensayos clínicos han mostrado que una reducción de la dosis de levodopa puede mejorar la discinesia (ver sección 4.2).

**** Se han notificado náuseas con mucha frecuencia en los ensayos clínicos de tratamiento complementario de liberación inmediata y con frecuencia en los ensayos clínicos de tratamiento complementario de liberación prolongada.

***** 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).

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 supuestas 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: 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 neurolepticos o la metoclopramida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsoniano, 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 mejora el déficit de dopamina que caracteriza a la enfermedad de Parkinson al estimular los receptores dopaminérgicos del estriado.

Ropinirol actúa sobre el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la secreción de prolactina.

Eficacia clínica

Un ensayo clínico doble ciego, cruzado en tres periodos, de 36 semanas, en monoterapia, realizado en 161 pacientes con enfermedad de Parkinson en fase precoz demostró que ropinirol comprimidos de liberación prolongada no fue inferior a ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) de acuerdo a la variable principal, el cambio frente al basal en la diferencia entre tratamientos en la puntuación motora de la escala UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Se definió un margen de no-

inferioridad de 3 puntos en la escala motora de UPDRS. La diferencia media ajustada entre ropinirol comprimidos de liberación prolongada y ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) fue de -0,7 puntos (95% IC, (-1,51; 0,10), $p=0,0842$).

Después de un cambio durante la noche a una dosis similar a la formulación de comprimidos alternativa, no hubo diferencias en el perfil de acontecimientos adversos y menos del 3% de los pacientes requirieron un ajuste de dosis (todos los ajustes de dosis fueron incrementos en un nivel de dosis. Ningún paciente requirió una disminución en la dosis).

Un ensayo clínico de 24 semanas, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos con ropinirol comprimidos de liberación prolongada en pacientes con enfermedad de Parkinson no controlados de forma óptima con levodopa demostró una superioridad clínicamente relevante y estadísticamente significativa sobre placebo en la variable principal, el cambio respecto a la situación basal en tiempo “off” mientras el paciente está despierto (“awake time off”) (diferencia media ajustada entre tratamientos de -1,7 horas (95% IC, (-2,34; -1,09), $p<0,0001$). Este hallazgo fue corroborado por los parámetros de eficacia secundarios de cambio respecto a la situación basal en el tiempo total “on” mientras el paciente está despierto (“total awake time on”) de 1,7 horas (95% IC, (1,06; 2,33), $p<0,0001$), y en el “total awake time on” sin discinesias molestas de 1,5 horas (95% IC, (0,85; 2,13), $p<0,0001$). Es reseñable que no hubo indicios de un incremento respecto a la situación basal en el “awake time on” con discinesias molestas, tanto por los datos de los diarios de los pacientes como de los ítems de la escala UPDRS.

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 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.

Eficacia clínica y seguridad

Un ensayo clínico doble ciego, cruzado en tres periodos, de 36 semanas, en monoterapia, realizado en 161 pacientes con enfermedad de Parkinson en fase precoz demostró que ropinirol comprimidos de liberación prolongada no fue inferior a ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) de acuerdo a la variable principal, el cambio frente al basal en la diferencia entre tratamientos en la puntuación motora de la escala UPDRS (Unified Parkinson’s Disease Rating Scale). Se definió un margen de no-inferioridad de 3 puntos en la escala motora de UPDRS. La diferencia media ajustada entre ropinirol comprimidos de liberación prolongada y ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) fue de -0,7 puntos (95% IC, (-1,51; 0,10), $p=0,0842$).

Después de un cambio durante la noche a una dosis similar a la formulación de comprimidos alternativa, no hubo diferencias en el perfil de acontecimientos adversos y menos del 3% de los pacientes requirieron un ajuste de dosis (todos los ajustes de dosis fueron incrementos en un nivel de dosis. Ningún paciente requirió una disminución en la dosis).

Un ensayo clínico de 24 semanas, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos con

ropinirol comprimidos de liberación prolongada en pacientes con enfermedad de Parkinson no controlados de forma óptima con levodopa demostró una superioridad clínicamente relevante y estadísticamente significativa sobre placebo en la variable principal, el cambio respecto a la situación basal en tiempo “off” mientras el paciente está despierto (“awake time off”) (diferencia media ajustada entre tratamientos de -1,7 horas (95% IC, (-2,34; -1,09), $p < 0,0001$). Este hallazgo fue corroborado por los parámetros de eficacia secundarios de cambio respecto a la situación basal en el tiempo total “on” mientras el paciente está despierto (“total awake time on”) de 1,7 horas (95% IC, (1,06; 2,33), $p < 0,0001$), y en el “total awake time on” sin discinesias molestas de 1,5 horas (95% IC, (0,85; 2,13), $p < 0,0001$). Es reseñable que no hubo indicios de un incremento respecto a la situación basal en el “awake time on” con discinesias molestas, tanto por los datos de los diarios de los pacientes como de los ítems de la escala UPDRS.

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 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

La biodisponibilidad de ropinirol es aproximadamente del 50% (36-57%). Tras la administración oral de ropinirol comprimidos de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas aumentan lentamente, con un tiempo medio para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ generalmente entre 6 y 10 horas.

En un estudio en equilibrio estacionario en 25 pacientes con enfermedad de Parkinson a los que se les administró 12 mg de ropinirol comprimidos de liberación prolongada una vez al día con una comida con alto contenido en grasa, la exposición sistémica a ropinirol aumentó, como se demostró por un incremento medio del 20% en el AUC y un 44% en la $C_{m\acute{a}x}$. La $T_{m\acute{a}x}$ se retrasó en 3 horas. Sin embargo, estos cambios tienen poca probabilidad de ser clínicamente relevantes (por ej. incremento de la incidencia de reacciones adversas).

La exposición sistémica de ropinirol es comparable para ropinirol comprimidos de liberación prolongada y ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) sobre la base de una misma dosis diaria.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas del ropinirol es baja (10-40 %). De acuerdo a su elevada lipofilia, ropinirol presenta un gran volumen de distribución (aproximadamente 7 l/kg).

Biotransformación

Ropinirol se elimina principalmente por metabolismo a través del isoenzima CYP1A2 y sus metabolitos son principalmente excretados 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 alrededor de 6 horas.

El aumento en la exposición sistémica de ropinirol ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) es aproximadamente proporcional en el rango de dosis terapéuticas. No se observa cambio en el aclaramiento de ropinirol tras la administración

oral de dosis únicas y repetidas. Se ha observado una gran variabilidad entre individuos en los parámetros farmacocinéticos. Tras la administración en equilibrio estacionario de ropinirol comprimidos de liberación prolongada, la variabilidad entre individuos para la $C_{m\acute{a}x}$ fue entre 30% y 55%, y para el AUC fue entre 40% y 70%.

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 nefropatía en fase terminal que reciben hemodiálisis regularmente, el aclaramiento oral de ropinirol se reduce en un 30 % aproximadamente. El aclaramiento oral de los metabolitos SKF-104557 y SKF-89124 también se redujo el 80 % y el 60 % respectivamente. Por lo tanto, la dosis máxima recomendada se limita a 18 mg/día en estos pacientes con enfermedad de Parkinson (ver sección 4.2).

Embarazo

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

Absorción

La biodisponibilidad de ropinirol es aproximadamente del 50% (36-57%). Tras la administración oral de ropinirol comprimidos de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas aumentan lentamente, con un tiempo medio para alcanzar la $C_{m\acute{a}x}$ generalmente entre 6 y 10 horas. En un estudio en equilibrio estacionario en 25 pacientes con enfermedad de Parkinson a los que se les administró 12 mg de ropinirol comprimidos de liberación prolongada una vez al día con una comida con alto contenido en grasa, la exposición sistémica a ropinirol aumentó, como se demostró por un incremento medio del 20% en el AUC y un 44% en la $C_{m\acute{a}x}$. La $T_{m\acute{a}x}$ se retrasó en 3 horas. Sin embargo, estos cambios tienen poca probabilidad de ser clínicamente relevantes (por ej. incremento de la incidencia de reacciones adversas).

La exposición sistémica de ropinirol es comparable para ropinirol comprimidos de liberación prolongada y ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) sobre la base de una misma dosis diaria.

Distribución

La unión a las proteínas plasmáticas del ropinirol es baja (10-40 %). De acuerdo a su elevada lipofilia, ropinirol presenta un gran volumen de distribución (aproximadamente 7 l/kg).

Metabolismo o Biotransformación

Ropinirol se elimina principalmente por metabolismo a través del isoenzima CYP1A2 y sus metabolitos son principalmente excretados 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 alrededor de 6 horas.

El aumento en la exposición sistémica de ropinirol ($C_{m\acute{a}x}$ y AUC) es aproximadamente proporcional en el rango de dosis terapéuticas. No se observa cambio en el aclaramiento de ropinirol tras la administración oral de dosis únicas y repetidas. Se ha observado una gran variabilidad entre individuos en los parámetros farmacocinéticos. Tras la administración en equilibrio estacionario de ropinirol

comprimidos de liberación prolongada, la variabilidad entre individuos para la C_{\max} fue entre 30% y 55%, y para el AUC fue entre 40% y 70%.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología 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, produjo un descenso del peso del feto a dosis de 60 mg/kg/día (AUC medio en ratas aproximadamente 2 veces el AUC más alto a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH)), un incremento en la muerte fetal a 90 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces más alto de la DMRH) y a malformaciones en los dedos a 150 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el AUC más alto de la DMRH). No hubo efectos teratógenos en la rata a dosis de 120 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces el AUC más alto de la DMRH) y no hubo indicios de efecto durante la organogénesis del conejo cuando se administra solo ropinirol 20 mg/kg (9,5 veces la C_{\max} humana media de la DMRH). Sin embargo, ropinirol a 10 mg/kg (4,8 veces la C_{\max} humana media de la DMRH) administrado a conejos en combinación con L-dopa oral produjo una mayor incidencia y gravedad de las 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 cardiaca, ptosis y salivación. Únicamente en la rata albina, en un estudio a largo plazo y tras la administración de dosis altas (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 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 ropinirol fueron hiperplasia de las células de Leydig y adenoma testicular debido al efecto hipoprolactinéxico 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 IC50 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:

Hipromelosa 2208,
Lactosa monohidrato,
Sílice coloidal anhidra,
Carbómero 4.000-11.000 mPa.s
Aceite de ricino hidrogenado
Estearato de magnesio.

Rolpryna SR 2 mg:

Recubrimiento:

Hipromelosa 2910

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Rolpryna SR 4 mg y 8 mg:

Recubrimiento:

Hipromelosa 2910

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 400

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro negro (E172)

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos disponibles en envases de 21, 28, 42 y 84 comprimidos de liberación prolongada en blíster (OPA/Al/PVC/Al).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Eslovenia.

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Rolpryna SR 2 mg: 74.664

Rolpryna SR 4 mg: 74.666

Rolpryna SR 8 mg: 74.665

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

<{Día/mes/año}>

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)