

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ropinirol Stada 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Ropinirol Stada 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Ropinirol Stada 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 2 mg de ropinirol (como ropinirol hidrocloreto).

Cada comprimido contiene 4 mg de ropinirol (como ropinirol hidrocloreto).

Cada comprimido contiene 8 mg de ropinirol (como ropinirol hidrocloreto).

Excipientes:

Cada comprimido de liberación prolongada de 2 mg contiene 1,800 mg de lactosa.

Cada comprimido de liberación prolongada de 4 mg contiene 0,8100 mg de amarillo anaranjado (E110)

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

### Descripción general

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Comprimidos de 2 mg de liberación prolongada: comprimidos de color rosa, redondos, biconvexos, de 6,8 ± 0,1 mm de diámetro y 5,5 ± 0,2 mm de espesor.

Comprimidos de 4 mg de liberación prolongada: comprimidos de color marrón claro, ovalados, biconvexos, de 12,6 x 6,6 ± 0,1 mm de diámetro y 5,3 ± 0,2 mm de espesor.

Comprimidos de 8 mg de liberación prolongada: comprimidos de color rojo, ovalados, biconvexos, de 19,2 x 10,2 ± 0,2 mm de diámetro y 5,2 ± 0,2 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.

### *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 reciban ropinirol comprimidos de liberación prolongada en combinación con levodopa, pueden aparecer discinesias durante la pauta de inicio de ropinirol comprimidos de liberación prolongada. Estudios clínicos muestran que una reducción de la dosis de levodopa puede mejorar las discinesias (ver sección 4.8).

Si se cambia el tratamiento de 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.

### *Suspensión del tratamiento*

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

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 (liberación inmediata) 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.*

<b>Dosis total diaria de ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) (mg)</b>	<b>Dosis total diaria de ropinirol comprimidos de liberación prolongada (mg)</b>
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 arriba “pauta de inicio” y “pauta de tratamiento”).

#### Población pediátrica

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

#### Pacientes de edad avanzada

En pacientes de 65 años de edad o mayores, el aclaramiento de ropinirol está disminuido en aproximadamente un 15%. Aunque 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. En pacientes de 75 años de edad y mayores, 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 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 comprimidos de liberación prolongada es de 2 mg una vez al día. La escalada de dosis posterior debe ser realizada de acuerdo con la tolerabilidad y eficacia. La dosis máxima recomendada de ropinirol comprimidos de liberación prolongada 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 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.

### 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 asociado 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. Además, puede considerarse reducir la dosis o finalizar el tratamiento.

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

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

#### **Alteraciones en el control de los impulsos**

Los pacientes deben ser regularmente monitorizados para el desarrollo de alteraciones en el control de impulsos. Los pacientes y los cuidadores deben ser conscientes que los síntomas de las alteraciones en el control de impulsos, incluyendo adicción patológica al juego, aumento de la libido, hipersexualidad, gasto compulsivo o comprar en exceso, comer en exceso o comer compulsivamente pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo ropinirol. Se debe considerar una reducción de dosis o suspensión del tratamiento si se desarrollan tales síntomas.

#### **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).

Los comprimidos de liberación prolongada ropinirol han sido diseñados para liberar el principio activo a lo largo de un periodo de 24 horas. Si existiera un tránsito intestinal rápido, puede haber riesgo de que la medicación se libere de forma incompleta y se encuentren residuos de la misma en las heces.

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

#### Advertencias sobre excipientes

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

Ropinirol Stada 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

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.

Ropinirol Stada 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado (E110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

### **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 estos fármacos.

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 fármacos con ropinirol.

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 la TSH durante el tratamiento con ropinirol, puede ser necesario un ajuste de la posología de éste 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 comprimidos recubiertos con película (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 estén recibiendo ropinirol, puede ser necesario ajustar la dosis de ropinirol cuando se inicia o interrumpe el tratamiento con medicamentos que inhiban el CYP1A2, tales como ciprofloxacino, enoxacino o fluvoxamina.

Un estudio de interacción farmacocinética en pacientes con la enfermedad de Parkinson entre ropinirol (con una comprimido recubierto con película (liberación inmediata) a una dosis de 2 mg, tres veces al día) y teofilina, como fármaco representativo de los sustratos del CYP1A2, no reveló cambios en la farmacocinética de ropinirol o de teofilina.

Se sabe que el fumar induce el metabolismo de CYP1A2, por 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.

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

Ropinirol puede inhibir la lactancia, por lo que no debe utilizarse en madres lactantes.

##### Fertilidad

No se dispone de datos.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones notificadas se enumeran a continuación clasificadas por órganos del sistema 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.

Las siguientes reacciones adversas se han notificado tanto en los ensayos clínicos en enfermedad de Parkinson con ropinirol comprimidos de liberación prolongada a dosis de hasta 24 mg/día, como en las notificaciones post-comercialización.

	Monoterapia	En combinación
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, erupción cutánea, prurito)	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Frecuentes	Alucinaciones	

		Confusión
Poco frecuentes	Reacciones psicóticas (diferentes a alucinaciones), incluyendo delirio, ideas delirantes, paranoia	
Frecuencia no conocida	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 STADA Genéricos (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo)	
Frecuencia no conocida	Agresión*, Síndrome de desregulación dopaminérgica (SDD)	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Muy frecuentes	Somnolencia	Somnolencia**
	Síncope	Discinesias***
Frecuentes	Mareos (incluyendo vértigo)	
Poco frecuentes	Episodios de sueño repentinos, somnolencia diurna excesiva	
<i>Trastornos vasculares</i>		
Frecuentes		Hipotensión postural, hipotensión
Poco frecuentes	Hipotensión postural, 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 de agonistas de la dopamina incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor.	

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

\*\* Se ha notificado somnolencia de forma muy frecuente en los ensayos clínicos en tratamiento complementario con comprimidos de liberación inmediata y de forma frecuente en los ensayos clínicos en tratamiento complementario con comprimidos de liberación prolongada.

\*\*\* En pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, pueden aparecer discinesias durante la pauta de inicio de ropinirol. Estudios clínicos muestran que una reducción de la dosis de levodopa puede mejorar las discinesias (ver sección 4.2).

\*\*\*\* Se ha notificado náuseas de forma muy frecuente en los ensayos clínicos en tratamiento complementario con comprimidos de liberación inmediata y de forma frecuente en los ensayos clínicos en tratamiento complementario con comprimidos de liberación prolongada.

#### 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).

#### 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 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 ergolínic 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 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 comprimidos de liberación prolongada de ropinirol 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).

### 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  $C_{m\acute{a}x}$  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 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).

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

#### Toxicología reproductiva

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 (aproximadamente dos veces el AUC a la dosis máxima en el ser humano), un incremento en la muerte fetal a 90 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el AUC a la dosis máxima en el ser humano) y a malformaciones en los dedos a 150 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el AUC a la dosis máxima en el ser humano). No hubo efectos teratógenos en la rata a dosis de 120 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces el AUC a la dosis máxima en el ser humano) y no hubo indicios de efecto alguno en el desarrollo del conejo.

#### 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 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, 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 IC<sub>50</sub> 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:*

Copolímero de metacrilato de amonio tipo B  
Hipromelosa (E464)  
Lauril sulfato de sodio  
Copovidona  
Estearato magnésico (E572)

#### *Recubrimiento del comprimido de 2 mg:*

Lactosa monohidrato  
Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)

Triacetina  
Óxido de hierro rojo (E172)

*Recubrimiento del comprimido de 4 mg:*

Dióxido de titanio (E171)  
Hipromelosa (E464)  
Macrogol 400  
Laca de aluminio carmín de índigo (E132)  
Lasa de aluminio amarillo anaranjado (E110)

*Recubrimiento del comprimido de 8 mg:*

Dióxido de titanio (E171)  
Hipromelosa (E464)  
Macrogol 400  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro negro (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3. Periodo de validez**

36 meses.

Frasco de HDPE: La caducidad después de la primera apertura es de 60 días.

## **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar por encima de 25°C.

## **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Ropinirol Stada comprimidos de liberación prolongada se presenta en blísteres de color blanco opaco de PVC/PCTFE-aluminio y frascos de HDPE blanco opaco, con tapa cilíndrica de polipropileno de color blanco con tres puntos de apertura en el anillo de precinto de seguridad y el desecante insertado.

Tamaños de envases para 2 mg, 4 mg, 8 mg:  
Blíster: 21, 28, 84 comprimidos de liberación prolongada  
Frasco: 21, 28, 84 comprimidos de liberación prolongada

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorio STADA, S.L.  
Frederic Mompou, 5  
08950 Sant Just Desvern (Barcelona)

España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Ropinirol Stada 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, N° reg.: 75.227

Ropinirol Stada 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, N° reg.: 75.986

Ropinirol Stada 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, N° reg.: 75.989

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

Agosto de 2012

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto de 2020