

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ropinirol Aurobindo 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Ropinirol Aurobindo 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Ropinirol Aurobindo 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ropinirol Aurobindo 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2 mg de ropinirol (como hidrocloreuro).

Excipientes con efecto conocido: 1,8 mg de lactosa monohidrato.

Ropinirol Aurobindo 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de ropinirol (como hidrocloreuro).

Excipientes con efecto conocido: 0,81 mg de amarillo anaranjado S (E110).

Ropinirol Aurobindo 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 8 mg de ropinirol (como hidrocloreuro).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

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

Comprimidos de liberación prolongada de 4 mg: comprimidos de color marrón claro, biconvexos, con forma ovalada, de 12,6 x 6,6 ± 0,1 mm.

Comprimidos de liberación prolongada de 8 mg: comprimidos de color rojo, biconvexos, con forma ovalada, de 19,2 x 10,2 ± 0,2 mm.

### 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

Vía oral.

##### Adultos

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

Ropinirol Aurobindo 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 Aurobindo comprimidos de liberación prolongada deben tragarse enteros y no masticarse, triturarse, o partirse.

*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 dos 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 Aurobindo 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 Aurobindo comprimidos de liberación prolongada. En pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, que reciban Ropinirol Aurobindo comprimidos de liberación prolongada en combinación con levodopa, pueden aparecer discinesias durante la pauta de inicio de Ropinirol Aurobindo 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.

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

*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 comprimidos recubiertos con película

(liberación inmediata) que el paciente está tomando. La tabla siguiente muestra las dosis recomendadas de ropinirol comprimidos de liberación prolongada para los 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.*

Dosis total diaria (mg) de Ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata)	Dosis total diaria (mg) de comprimidos de ropinirol liberación prolongada
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”).

#### Niños y adolescentes

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.

#### 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 es 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 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.

### **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. Se ha notificado sueño repentino durante las actividades diarias, en algunos casos sin que el paciente se dé cuenta o perciba señales de advertencia (ver sección 4.8). 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. Se puede considerar 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.

##### Alteraciones en el control de impulsos

Se debe monitorizar a los pacientes regularmente para identificar el desarrollo de alteraciones en el control de impulsos. Los pacientes y los cuidadores deben ser advertidos de que en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo ropinirol, pueden aparecer comportamientos relacionados con las alteraciones en el control de impulsos incluyendo adicción patológica al juego, incremento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones o comer compulsivamente. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento si se desarrollan estos síntomas.

##### Síndrome neuroléptico maligno

Se han notificado síntomas sugestivos de síndrome neuroléptico maligno con la interrupción brusca de la terapia dopaminérgica. Por tanto, se recomienda estrechar el tratamiento (ver sección 4.2).

Los comprimidos de 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 con insuficiencia coronaria), se recomienda monitorizar la presión sanguínea, particularmente al comienzo del tratamiento, debido al riesgo de hipotensión.

##### Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina (SAAD)

SAAD se ha notificado con agonistas de la dopamina, incluido el ropinirol (ver sección 4.8). Para interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, se debe reducir gradualmente la dosis de ropinirol (ver sección 4.2). Los datos limitados sugieren que los pacientes con trastornos de control de impulsos y aquellos que reciben altas dosis diarias y/o altas dosis acumulativas de agonistas de dopamina pueden tener un mayor riesgo de desarrollar SAAD. Los síntomas de abstinencia pueden incluir apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor y no responden a la levodopa. Se debe informar a los pacientes sobre los potenciales síntomas de abstinencia, antes de disminuir e interrumpir la dosis de ropinirol. Los pacientes deben ser monitorizados atentamente durante la disminución gradual y la interrupción. En caso de síntomas de abstinencia graves y/o persistentes, se puede considerar la readministración temporal de ropinirol a la mínima dosis efectiva.

##### Alucinaciones

Las alucinaciones se conocen como una reacción adversa del tratamiento con agonistas dopaminérgicos y levodopa. Se debe de informar a los pacientes de que pueden sufrir alucinaciones.

##### Advertencias sobre excipientes

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

Ropinirol Aurobindo 2 mg 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 Aurobindo 4 mg puede producir reacciones alérgicas porque contiene el colorante azoico amarillo anaranjado S (E110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetil salicílico.

#### **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 pacientes tratados con altas dosis de estrógenos. En pacientes que reciben 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 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 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 dosis de ropinirol comprimidos recubiertos con película de liberación inmediata, de 2 mg, tres veces al día) y teofilina, un sustrato de 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 la vitamina K y ropinirol. Se debe garantizar un aumento de la vigilancia clínica y biológica (INR).

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de ropinirol en mujeres embarazadas. Las concentraciones de ropinirol pueden incrementar gradualmente durante el embarazo (ver sección 5.2).

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos, se recomienda que no se use ropinirol durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la madre sea mayor que cualquier posible riesgo para el feto.

##### Lactancia

Se demostró que el material relacionado con ropinirol se transfirió a la leche de ratas lactantes. Se desconoce si ropinirol y sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se puede excluir el riesgo para el niño lactante. Ropinirol puede inhibir la lactancia, por lo que no debe utilizarse en madres lactantes.

#### Fertilidad

No existen datos de los efectos de ropinirol en la fertilidad humana. En estudios de fertilidad femenina en ratas, se observaron efectos en la implantación pero no se vieron efectos en la fertilidad masculina (ver sección 5.3).

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

Los pacientes tratados con ropinirol y que presenten alucinaciones, 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 (por ej. manejo de maquinaria) hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia hayan desaparecido (ver sección 4.4.).

#### **4.8. Reacciones adversas**

A continuación se presentan las reacciones adversas 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 de enfermedad de Parkinson con ropinirol comprimidos de liberación prolongada o ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) a dosis de hasta 24 mg/día, como en las notificaciones post-comercialización:

	<b><u>En monoterapia</u></b>	<b><u>En combinación</u></b>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
Frecuencia no conocida	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, erupción cutánea, prurito).	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, erupción cutánea, prurito).
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Frecuentes	Alucinaciones.	Alucinaciones. Confusión.
Poco frecuentes	Reacciones psicóticas (diferentes a las alucinaciones), incluyendo delirio, ideas delirantes, paranoia.	Reacciones psicóticas (diferentes a las 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 (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).	Adicción patológica al juego, incremento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones o comer compulsivamente pueden aparecer en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos incluyendo ropinirol (ver sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
	Agresión.*	Agresión.*
	Síndrome de disregulación de dopamina.	Síndrome de disregulación de dopamina.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Muy frecuentes	Somnolencia, síncope.	Somnolencia, ** discinesia.**
Frecuentes	Mareo (incluyendo vértigo), episodios de sueño repentinos.	Mareo (incluyendo vértigo), episodios de sueño repentinos.
Poco frecuentes	Somnolencia diurna excesiva.	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.	Estreñimiento, ardor de estómago.
	Vómitos, dolor abdominal.	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
Frecuencia no conocida	Reacciones hepáticas, principalmente aumento de las enzimas hepáticas.	Reacciones hepáticas, principalmente aumento de las enzimas hepáticas.
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Frecuentes	Edema periférico.	Edema periférico.
	Edema en la pierna.	
Frecuencia no conocida	Síndrome de abstinencia con agonistas dopaminérgicos (incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor).*****	Síndrome de abstinencia con agonistas dopaminérgicos (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.*

*\*\*\*\*\* Pueden producirse reacciones adversas no motoras al reducir gradualmente la dosis o interrumpir el tratamiento con los agonistas dopaminérgicos, incluido ropinirol (ver sección 4.4).*

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### 4.9. Sobredosis

Los síntomas de la sobredosis de ropinirol están relacionados con su actividad dopaminérgica. Estos síntomas se pueden aliviar con el tratamiento apropiado con antagonistas dopaminérgicos, como los neurolépticos o la metoclopramida.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: 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 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 los 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 los 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  $C_{máx}$  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  $C_{máx}$ . La  $T_{máx}$  se retrasó en 3,0 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 ( $C_{máx}$  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  $C_{máx}$  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).

### Embarazo

Los cambios fisiológicos en el embarazo (incluida la disminución de la actividad de CYP1A2) pueden conducir gradualmente a una mayor exposición sistémica de ropinirol en la madre (ver también la sección 4.6).

## **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

### Toxicidad reproductiva

En estudios de fertilidad en ratas hembra, se observaron efectos en la implantación debido al efecto reductor de la prolactina del ropinirol. Cabe señalar que la prolactina no es esencial para la implantación en seres humanos.

La administración de ropinirol a ratas preñadas, a dosis tóxicas para la madre, 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 el AUC 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 alguno durante la organogénesis del conejo cuando se administra solo ropinirol 20 mg/kg (9,5 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  humana media de la DMRH). Sin embargo, ropinirol a 10 mg/kg (4,8 veces la  $C_{m\acute{a}x}$  humana media de la DMRH) administrado a conejos en combinación con L-dopa oral produjo una mayor incidencia y gravedad en malformaciones en los dedos que la L-dopa sola.

### Toxicología

El perfil de toxicidad viene determinado fundamentalmente por la actividad farmacológica de ropinirol: cambios de conducta, hipoprolactinemia, disminución de la presión arterial y frecuencia 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  $IC_{50}$  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  
Laurilsulfato de sodio  
Copovidona  
Estearato de magnesio

#### *Cubierta del comprimido:*

##### *Ropinirol Aurobindo 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:*

Lactosa monohidrato  
Hipromelosa (E464)  
Dióxido de titanio (E171)  
Triacetina  
Óxido de hierro rojo (E172)

##### *Ropinirol Aurobindo 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:*

Dióxido de titanio (E171)  
Hipromelosa (E464)  
Macrogol 400  
Carmín de índigo (E132)  
Amarillo anaranjado S (E110)

##### *Ropinirol Aurobindo 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG:*

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

2 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

#### *Ropinirol Aurobindo 2 mg comprimidos de liberación prolongada:*

Está disponible en blísteres de color blanco opaco, de PVC/PCTFE – lámina de aluminio conteniendo 28, 30, 42 y 84 comprimidos.

#### *Ropinirol Aurobindo 4 mg comprimidos de liberación prolongada:*

Está disponible en blísteres de color blanco opaco, de PVC/PVCTFE – lámina de aluminio conteniendo 28, 30 y 84 comprimidos.

#### *Ropinirol Aurobindo 8 mg comprimidos de liberación prolongada:*

Está disponible en blísteres de color blanco opaco, de PVC/PVCTF – lámina de aluminio conteniendo 28, 30 y 84 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

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

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

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

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.  
c/ Hermosilla 11, 4º A  
28001 Madrid  
Tel.: 91-661 16 53  
Fax: 91-661 91 76

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

Ropinirol Aurobindo 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. Nº Reg: 77.183  
Ropinirol Aurobindo 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. Nº Reg: 77.184  
Ropinirol Aurobindo 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG. Nº Reg: 77.185

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

Fecha de la primera autorización: Septiembre 2013  
Fecha de la última renovación: Mayo 2018

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

Julio 2020