

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ropinirol Kern Pharma 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes con efecto conocido: Cada comprimido de liberación prolongada contiene 154,32 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Cada comprimido de liberación prolongada, son comprimidos de color marrón claro, 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

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 Kern Pharma 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 Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada. En la enfermedad de Parkinson avanzada, en el tratamiento en combinación con levodopa, pueden aparecer discinesias durante la pauta de inicio de Ropinirol Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada. Si esto ocurriera, debe disminuirse la dosis de levodopa.

Si se cambia el tratamiento de otro agonista dopaminérgico por ropinirol, se deben seguir las normas del titular de la comercialización para su suspensión, 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 Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada

Los pacientes pueden pasar, de un día a otro, de ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) a Ropinirol Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada. La dosis de Ropinirol Kern Pharma 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 Kern Pharma 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 Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada.

Ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) Dosis total diaria de (mg)	Ropinirol Kern Pharma 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 Kern Pharma comprimidos de liberación prolongada, la dosis debe ser ajustada dependiendo de la respuesta terapéutica (ver “pauta de inicio” y “pauta de tratamiento”).

Ancianos

El aclaramiento de ropinirol está disminuido en pacientes mayores de 65 años. Cualquier aumento de la dosis, debe ser gradual y ajustarse según la respuesta sintomática. Para los pacientes muy ancianos, 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.

Niños y adolescentes

Ropinirol Kern Pharma 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 Kern Pharma 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 Kern Pharma 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.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min).

Insuficiencia hepática.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ropinirol se ha relacionado con somnolencia y episodios de sueño repentino, particularmente en pacientes con la enfermedad de Parkinson. Con poca frecuencia, se ha notificado sueño repentino durante las actividades diarias, 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 (ver sección 4.6 y 4.8).

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.

Se debe monitorizar regularmente a los pacientes para el desarrollo de alteraciones en el control de impulsos. Los pacientes y cuidadores deben ser advertidos de que pueden producirse síntomas en el comportamiento con alteraciones en el control de impulsos incluyendo adicción patológica al juego, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, trastornos del apetito y comer compulsivamente en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos incluyendo Ropinirol Kern Pharma. Se debe considerar reducción de la dosis o retirada si se desarrollan tales síntomas.

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.

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.

Ropinirol Kern Pharma contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, déficit de lactasa de Lapp o de mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

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.

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 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 TSH durante el tratamiento con ropinirol, puede ser necesario un ajuste de la dosis de éste 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 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 fármaco representativo de los sustratos del CYP1A2, no produjo cambios en la farmacocinética de ropinirol o de teofilina.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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.

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

No hay datos disponibles sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes en tratamiento con ropirinol que presenten somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, serán advertidos de que no pueden conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución del estado de alerta pudiera ponerlos, a ellos o a otros, en riesgo de daño grave o muerte (p.ej. utilización de máquinas), hasta que tales episodios y/o la somnolencia dejen de producirse (ver sección 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo).

4.8. Reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($=1/10$), 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.

Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en enfermedad de Parkinson con ropirinol comprimidos de liberación prolongada a dosis de hasta 24 mg/día

	Monoterapia	En combinación
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Frecuentes	Alucinaciones	Alucinaciones
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Muy frecuentes	Somnolencia	Discinesia
Frecuentes	Mareo (incluyendo vértigo)	Somnolencia, mareo (incluyendo vértigo)
<i>Trastornos vasculares</i>		
Frecuentes		Hipotensión postural, hipotensión
Poco frecuentes	Hipotensión postural, hipotensión	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Muy frecuentes	Náuseas	
Frecuentes	Estreñimiento	Náuseas, estreñimiento
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Frecuentes	Edema periférico	Edema periférico
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.

Además de las anteriores reacciones adversas, se han comunicado los siguientes acontecimientos con ropirinol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) en pacientes con la enfermedad de Parkinson durante los ensayos clínicos (a dosis de hasta 24 mg/día) y/o de notificaciones postcomercialización.

	Monoterapia	En combinación
<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		Confusión
Poco frecuentes	Reacciones psicóticas (diferentes a alucinaciones), incluyendo delirio, ideas delirantes, paranoia	Reacciones psicóticas (diferentes a alucinaciones), incluyendo delirio, ideas delirantes, paranoia
Frecuencia no conocida	Alteraciones en el control de impulsos (juego patológico, hipersexualidad, aumento de la libido, gastos o compras compulsivas, trastornos del apetito y comer compulsivamente (ver sección 4.4)	Alteraciones en el control de impulsos (juego patológico, hipersexualidad, aumento de la libido, gastos o compras compulsivas, trastornos del apetito y comer compulsivamente (ver sección 4.4)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Muy frecuentes	Síncope	Somnolencia
Poco frecuentes	Episodios de sueño repentinos, somnolencia diurna excesiva*	Episodios de sueño repentinos, somnolencia diurna excesiva*
<i>Trastornos vasculares</i>		
Poco frecuentes	Hipotensión postural o hipotensión raramente grave	Hipotensión postural o hipotensión raramente grave
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Muy frecuentes		Náuseas
Frecuentes	Vómitos, ardor de estómago, dolor abdominal	Ardor de estómago
<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 de 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.

* Ropinirol está asociado con somnolencia y de forma poco frecuente se ha asociado con somnolencia diurna excesiva y episodios de sueño repentino.

Síndrome de abstinencia con agonistas dopaminérgicos

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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.

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, Agentes dopaminérgicos, Agonistas dopaminérgicos; código ATC: N04BC04.

Ropinirol es un agonista dopaminérgico D2/D3 no ergolíxico 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.

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%.

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 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 hipoprolactinémico de ropinirol. Estas lesiones se consideraron como un efecto específico de especie y no constituyen un riesgo para el uso clínico de ropinirol.

Seguridad Farmacológica:

Se ha observado en estudios *in vitro* que ropinirol inhibe las corrientes dependientes de hERG. La 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.

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

36 meses.

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 u 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

KERN PHARMA, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2013

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2020