

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ropinirol NORMON 0,25 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

Ropinirol NORMON 0,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

Ropinirol NORMON 1 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

Ropinirol NORMON 2 mg comprimidos recubiertos con película EFG.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ropinirol NORMON 0,25 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 0,285 mg de ropinirol hidrocloreuro que equivale a 0,25 mg de ropinirol.

Ropinirol NORMON 0,5 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 0,57 mg de ropinirol hidrocloreuro que equivale a 0,5 mg de ropinirol.

Ropinirol NORMON 1 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 1,14 mg de ropinirol hidrocloreuro que equivale a 1 mg de ropinirol.

Ropinirol NORMON 2 mg: cada comprimido recubierto con película contiene 2,28 mg de ropinirol hidrocloreuro que equivale a 2 mg de ropinirol.

#### Excipientes:

Lactosa monohidrato.....122 mg

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película.

Ropinirol NORMON 0,25 mg: comprimidos de color blanco o casi blanco, redondos, biconvexos y serigrafiados.

Ropinirol NORMON 0,5 mg: comprimidos de color anaranjado, redondos, biconvexos y serigrafiados.

Ropinirol NORMON 1 mg: comprimidos de color verde, redondos, biconvexos y serigrafiados.

Ropinirol NORMON 2 mg: comprimidos de color rosáceo, redondos, biconvexos y serigrafiados.

### 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”).

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

## 4.2. Posología y forma de administración

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

### Enfermedad de Parkinson

Ropinirol se administra tres veces al día, preferiblemente con las comidas, con objeto de mejorar la tolerancia gastrointestinal.

### **Inicio del tratamiento**

Se recomienda comenzar con una dosis de 0,25 mg, tres veces al día durante la primera semana.

Posteriormente, la dosis puede aumentarse en incrementos de 0,25 mg tres veces al día, de acuerdo con el siguiente régimen.

	Semana			
	1	2	3	4
Dosis unitaria (mg)	0,25	0,5	0,75	1,0
Dosis diaria total (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

### **Pauta de tratamiento**

Después de la fase inicial de ajuste, se puede proceder a incrementos semanales de 0,5 a 1 mg, tres veces al día (1,5 a 3 mg/día).

La respuesta terapéutica suele ocurrir con una dosis de ropinirol entre 3 y 9 mg/día. Si no se obtiene un control sintomático adecuado o si éste no se mantiene, se puede incrementar la dosis de ropinirol hasta 24 mg/día. No se han investigado en estudios clínicos dosis mayores a 24 mg/día.

Si se interrumpe el tratamiento durante un día o más debe considerarse el ajuste de la dosis para reiniciar el tratamiento (ver aparatado anterior).

Cuando se administra ropinirol NORMON como tratamiento coadyuvante de levodopa, se puede reducir la dosis asociada de levodopa de manera gradual aproximadamente en un 20%.

Si se cambia el tratamiento con otro agonista dopaminérgico por ropinirol NORMON, se deben seguir las normas del laboratorio titular de la autorización para su suspensión, antes de comenzar el tratamiento con ropinirol.

Como ocurre con otros agonistas dopaminérgicos, ropinirol NORMON debe suspenderse gradualmente reduciendo el número de dosis diarias a lo largo de una semana.

Para las dosis no realizables/factibles con este medicamento otras dosis de este medicamento están disponibles.

### Síndrome de Piernas Inquietas

Ropinirol NORMON debe tomarse justo antes de acostarse, no obstante puede tomarse hasta 3 horas antes de retirarse a descansar. Ropinirol NORMON puede tomarse con alimentos para mejorar su tolerancia gastrointestinal.

### **Inicio del tratamiento (semana 1)**

Se recomienda comenzar con una dosis de 0,25 mg, una vez al día (administrada como se indica en el apartado anterior) durante dos días. Si se tolera bien esta dosis, puede incrementarse hasta 0,5 mg una vez al día durante el resto de la semana 1.

### **Pauta de tratamiento (semana 2 en adelante)**

Después del inicio del tratamiento, la dosis diaria debe aumentarse hasta que se alcance una respuesta terapéutica óptima. La dosis media utilizada en los estudios clínicos, en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas de moderado a grave, fue de 2 mg una vez al día.

La dosis puede incrementarse a 1 mg una vez al día en la semana 2. La dosis puede incrementarse después en 0,5 mg a la semana durante las dos semanas siguientes hasta alcanzar una dosis de 2 mg una vez al día.

En determinados pacientes, la dosis puede incrementarse gradualmente hasta un máximo de 4 mg una vez al día, para alcanzar una mejoría óptima. En los ensayos clínicos, la dosis fue incrementada en 0,5 mg cada semana hasta alcanzar una dosis de 3 mg una vez al día, y después incrementada en 1 mg hasta alcanzar la dosis máxima recomendada de 4 mg una vez al día, como se indica en la Tabla 1.

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

Tabla 1 Ajuste de dosis

Semana	2	3	4	5*	6*	7*
Dosis (mg)/ una vez al día	1	1,5	2	2,5	3	4

\* Para alcanzar una mejoría óptima en algunos pacientes

La respuesta del paciente a ropinirol debe evaluarse tras 3 meses de tratamiento (ver sección 5.1). En este momento, debe considerarse la dosis prescrita y la necesidad de continuar el tratamiento.

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

### Niños y adolescentes

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

### Ancianos

El aclaramiento de ropinirol está disminuido en pacientes mayores de 65 años. Por tanto, el aumento de la dosis, debe ser gradual y ajustarse según la respuesta sintomática.

### Insuficiencia renal

En los pacientes parkinsonianos con una alteración leve o moderada de la función renal (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min) no ocurre ningún cambio en el aclaramiento de ropinirol, por lo que no se necesita realizar un ajuste posológico en esta población.

### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a ropinirol o a alguno de los excipientes.
- Enfermos con alteraciones renales (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y hepáticas graves.

### 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. Se ha notificado (con poca frecuencia) 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 reducir la dosis o finalizar el tratamiento.

Los pacientes con trastornos psicóticos o psiquiátricos sólo deben recibir tratamiento con agonistas dopaminérgicos cuando los posibles beneficios excedan los riesgos.

### Síndrome de abstinencia con agonistas dopaminérgicos

Para interrumpir el tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, se debe reducir gradualmente la dosis de ropinirol (ver sección 4.2). Pueden ocurrir reacciones adversas no motoras cuando se reduce gradualmente la dosis o se interrumpe el tratamiento con los agonistas dopaminérgicos, incluido ropinirol. Los síntomas incluyen apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor, que pueden ser graves. Se debe informar de ello a los pacientes antes de reducir gradualmente la dosis del agonista dopaminérgico, y monitorizarlos de manera periódica a partir de entonces. En caso de síntomas persistentes, puede ser necesario aumentar temporalmente la dosis de ropinirol (ver sección 4.8).

En pacientes tratados con agonistas de la dopamina para la enfermedad de Parkinson, incluido ropinirol, se han comunicado actitudes patológicas relacionadas con las apuestas, el aumento de la libido y la hipersexualidad.

## **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.

Debido al riesgo de hipotensión, se recomienda la monitorización de la presión sanguínea, en particular al inicio del tratamiento, en pacientes con patologías cardiovasculares graves (en particular, insuficiencia coronaria).

La administración conjunta de ropinirol con tratamientos antihipertensivos y agentes antiarrítmicos no ha sido estudiada. Al igual que con otros medicamentos dopaminérgicos, se debe tener precaución cuando estos compuestos se administran concomitantemente con ropinirol NORMON, debido al desconocido potencial de la incidencia de hipotensión, bradicardias u otras arritmias.

Ropinirol NORMON no debe utilizarse para el tratamiento de la acatisia por neurolépticos, tasiquinesia (tendencia compulsiva a andar inducida por neurolépticos), o secundaria al Síndrome de Piernas Inquietas (por ej., causadas por insuficiencia renal, anemia ferropénica o embarazo).

Durante el tratamiento con ropinirol, puede observarse un empeoramiento paradójico de los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas, ocurriendo con la aparición temprana de los síntomas (potenciación), y reaparición de los mismos en las primeras horas de la mañana (efecto rebote temprano). Si esto ocurriera, se debe revisar el tratamiento y debería considerarse un ajuste de la dosis o la interrupción del mismo.

Ropinirol debe administrarse con precaución a pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Deben monitorizarse adecuadamente los efectos adversos.

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se ha descrito ninguna interacción farmacocinética entre ropinirol y levodopa o domperidona, que obliguen al ajuste posológico de cualquiera de ellos. Domperidona antagoniza la acción dopaminérgica de ropinirol de forma periférica y no atraviesa la barrera hematoencefálica. De ahí su valor como un anti-emético en los pacientes tratados con dopaminérgicos de acción central.

Los neurolépticos y otros antagonistas dopaminérgicos activos a nivel central, como sulpirida o metoclopramida, pueden disminuir la eficacia de ropinirol y, por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de estos medicamentos.

Se ha descrito un aumento en la concentración plasmática de ropinirol en enfermas tratadas con altas dosis de estrógenos. Si una mujer recibe ya terapia de sustitución hormonal (TSH), se puede iniciar tratamiento con ropinirol de la forma habitual. Sin embargo, si se suspende o se introduce TSH durante el tratamiento con ropinirol, puede ser necesario un ajuste de su posología de acuerdo con la respuesta clínica.

Ropinirol se metaboliza principalmente por el enzima CYP1A2 del citocromo P450. Un estudio farmacocinético (con una dosis de ropinirol de 2 mg tres veces al día) en pacientes con enfermedad de Parkinson reveló que la administración concomitante de ciprofloxacino incrementa la  $C_{máx}$  y el AUC de ropinirol en un 60% y un 84% respectivamente, con un riesgo potencial de reacciones adversas. Por tanto, en pacientes que están recibiendo ropinirol, puede ser necesario ajustar la dosis de ropinirol cuando se administran concomitantemente medicamentos que inhiben el CYP1A2 (tales como ciprofloxacino, enoxacino o fluvoxamina). Esto también es aplicable cuando se interrumpe el tratamiento con estos medicamentos.

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 (un sustrato de CYP1A2), no reveló cambios en la farmacocinética del ropinirol o de teofilina. Por lo tanto, no se espera que ropinirol compita con el metabolismo de otros medicamentos que son metabolizados por el CYP1A2.

Se sabe que fumar induce el metabolismo de CYP1A2; por lo tanto, puede ser necesario un ajuste de la dosis si los pacientes dejan o empiezan a fumar durante el tratamiento con ropinirol NORMON. No se dispone de información sobre las posibilidades de interacción entre ropinirol y el alcohol. Al igual que con otros medicamentos centralmente activos, los pacientes deben tener cuidado de la toma de ropinirol con el alcohol.

#### 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.

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

Ropinirol tiene gran influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes tratados con ropinirol y que presenten (o hayan presentado) somnolencia y/o episodios de sueño repentino deben ser informados de la necesidad de abstenerse de conducir o realizar actividades para las que una alteración del estado de alerta pueda suponer un riesgo de daño grave o muerte para ellos o para otras personas (por ej. manejo de maquinaria) hasta que tales efectos se hayan resuelto (ver también sección 4.4).

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican según sistema del organismo y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ), muy raras ( $<1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no se puede estimar de los datos disponibles). Las reacciones adversas frecuentes y poco frecuentes se determinaron generalmente a partir de la recopilación de datos de seguridad procedentes de poblaciones de ensayos clínicos y se expresan en forma de incidencia en exceso respecto a placebo. Las reacciones adversas raras y muy raras se determinaron generalmente a partir de datos post-comercialización y se refieren a la tasa de notificación más que a la frecuencia real.

##### Uso de Ropinirol en el Síndrome de Piernas Inquietas

En los ensayos clínicos en Síndrome de Piernas Inquietas la reacción adversa más frecuente fue náuseas (aproximadamente el 30% de los pacientes). Las reacciones adversas fueron normalmente de naturaleza leve a moderada y tuvieron lugar al inicio del tratamiento o cuando se aumentó la dosis; pocos pacientes abandonaron los ensayos clínicos debido a las reacciones adversas.

La tabla 2 enumera los acontecimientos adversos comunicados para ropinirol en los ensayos clínicos de 12 semanas con una frecuencia  $\geq 1,0\%$  mayor que la frecuencia con placebo o aquellos comunicados con poca frecuencia pero que están asociados al uso de ropinirol.

Tabla 2: Reacciones adversas comunicadas en los ensayos clínicos de 12 semanas en el Síndrome de Piernas Inquietas (ropinirol n=309, placebo n=307)

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes	Nerviosismo
Poco frecuentes	Confusión
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes	Síncope, somnolencia, mareo (incluyendo vértigo)
<b>Trastornos vasculares</b>	
Poco frecuentes	Hipotensión postural, hipotensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes	Vómitos, náuseas
Frecuentes	Dolor abdominal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	
Frecuentes	Fatiga

De forma poco frecuente se han notificado alucinaciones en los estudios abiertos a largo plazo. Puede observarse un empeoramiento paradójico de los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas, ocurriendo con la aparición temprana de los síntomas (potenciación), y reaparición de los mismos a primera hora de la mañana (efecto rebote temprano) durante el tratamiento con ropinirol.

### **Manejo de las reacciones adversas**

La reducción de la dosis debe tenerse en cuenta si los pacientes experimentan reacciones adversas importantes. Si la reacción adversa se atenúa, se puede restituir un aumento gradual de la dosis. Contra las náuseas los medicamentos que no son antagonistas dopaminérgicos centralmente activos, como la domperidona, pueden ser utilizados, si es necesario.

### Enfermedad de Parkinson

#### **Trastornos psiquiátricos**

Poco frecuentes: reacciones psicóticas (otras alucinaciones) incluyendo delirio, confusión y paranoia. En pacientes tratados con agonistas de la dopamina para la enfermedad de Parkinson, incluido ropinirol, especialmente a dosis altas, se ha comunicado la exhibición de actitudes patológicas relacionadas con las apuestas, el aumento de la libido y la hipersexualidad, generalmente reversibles tras la reducción de la dosis o suspender el tratamiento.

Uso en estudios con monoterapia:

Frecuentes: alucinaciones.

Uso en estudios con tratamiento coadyuvante:

Frecuentes: confusión, alucinaciones.

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: mareos (incluyendo vértigo).

Poco frecuentes: somnolencia en exceso durante el día, sueño repentino.

Ropinirol puede causar somnolencia y de forma poco frecuente puede producir somnolencia diurna excesiva y episodios de sueño repentino.

Uso en estudios con monoterapia:

Muy frecuentes: somnolencia, síncope.

Uso en estudios con tratamiento coadyuvante:

Muy frecuentes: discinesia, somnolencia.

#### **Trastornos vasculares**

Poco frecuentes: hipotensión, hipotensión postural.

La hipotensión o hipotensión postural son raramente graves.

#### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: acidez gástrica.

Uso en estudios con monoterapia:

Frecuentes: vómitos, dolor abdominal.

Uso en estudios con tratamiento coadyuvante:

Muy frecuentes: náuseas.

Frecuentes: acidez gástrica.

#### **Trastornos hepatobiliares**

Muy raros: reacciones hepáticas, principalmente aumento de enzimas hepáticas.

#### **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Uso en estudios con monoterapia:

Frecuentes: edema maleolar.

Frecuencia no conocida: síndrome de abstinencia con agonistas dopaminérgicos, incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor.



## **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).

### **4.9. Sobredosis**

En principio, los síntomas de la sobredosis de ropinirol deben estar relacionados con su actividad dopaminérgica. Estos síntomas pueden aliviarse aplicando tratamiento con antagonistas dopaminérgicos, como los neurolepticos o la metoclopramida.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antiparkinsonianos, dopaminérgicos, agonistas dopaminérgicos.  
Código ATC: N04BC04.

#### Enfermedad de Parkinson

Ropinirol es un agonista dopaminérgico, no ergolínico. Ropinirol alivia la deficiencia de dopamina que caracteriza a la enfermedad de Parkinson estimulando los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado. Ropinirol actúa sobre el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la secreción de prolactina.

#### Síndrome de las Piernas Inquietas

##### *Mecanismo de acción*

Ropinirol es un agonista dopaminérgico D2/D3 no ergolínico que estimula los receptores dopaminérgicos del estriado.

##### *Eficacia clínica*

Ropinirol NORMON debe ser prescrito sólo a pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave. El Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a grave se presenta por lo general en pacientes que padecen insomnio o malestar intenso en las piernas.

En los cuatro estudios de eficacia de 12 semanas, los pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas fueron aleatorizados para recibir ropinirol o placebo; en la semana 12 se compararon los efectos mediante la puntuación de la Escala Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas con respecto a los niveles basales. La dosis media de ropinirol en los pacientes moderados o graves fue de 2 mg/día. En un análisis combinado de los cuatro estudios de 12 semanas en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas de moderado a grave, la diferencia ajustada entre los tratamientos del cambio respecto al nivel basal en la puntuación total de la Escala Internacional del Síndrome de Piernas Inquietas en la semana 12 en la población con “intención de tratar” con arrastre de la última observación realizada fue de -4,0 puntos (95% IC -5,6; -2,4;  $p < 0,0001$ ; entre basal y semana 12: ropinirol 28,4 y 13,5; placebo 28,2 y 17,4).

Un estudio de polisomnografía de 12 semanas controlado con placebo en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas examinó el efecto del tratamiento con ropinirol sobre los movimientos periódicos de las piernas durante del sueño. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el índice de movimientos periódicos de las piernas durante el sueño entre ropinirol y placebo, con respecto al nivel basal, en la semana 12.

Aunque no se dispone de suficientes datos para demostrar adecuadamente la eficacia a largo plazo de ropinirol en el Síndrome de Piernas Inquietas (ver sección 4.2), en un estudio de 36 semanas los pacientes que continuaron el tratamiento con ropinirol mostraron una tasa de recaídas significativamente menor que los pacientes que tomaban placebo (33% vs 58%,  $p = 0,0156$ ).

Un análisis combinado de los cuatro estudios de 12 semanas controlados con placebo en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas de moderado a grave, indicó que los pacientes tratados con ropinirol mostraron mejorías significativas sobre los pacientes tratados con placebo en los parámetros de la escala MOSS (Medical Outcome Study Sleep) (valores en el rango de 0-100, excepto en cantidad de sueño). Las diferencias ajustadas entre los tratamientos entre ropinirol y placebo fueron: alteración del sueño (-15,2; 95% IC -19,37; -10,94;  $p < 0,0001$ ), cantidad de sueño (0,7 horas, 95% IC 0,49; 0,94;  $p < 0,0001$ ),

“adecuación” al sueño (18,6; 95% IC 13,77; 23,45;  $p < 0,0001$ ) y somnolencia diurna (-7,5; 95% IC -10,86; -4,23;  $p < 0,0001$ ).

No puede descartarse la aparición de un fenómeno de rebote tras la discontinuación del tratamiento con ropinirol (efecto rebote al final del tratamiento). En los ensayos clínicos, aunque los valores medios de la escala IRLS a los 7-10 días tras la discontinuación del tratamiento fueron más elevados en los pacientes tratados con ropinirol que en los pacientes tratados con placebo, la gravedad de los síntomas tras la discontinuación generalmente no excedió el valor de la situación basal en los pacientes tratados con ropinirol.

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

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

La absorción oral de ropinirol es rápida. La biodisponibilidad de ropinirol es de aproximadamente el 50% (36 a 57%) y el promedio de concentraciones máximas de ropinirol se alcanzan alrededor de 1,5 horas tras su administración. Con la presencia de comida, las  $C_{max}$  se retrasan unas 2,6 horas y el pico de los niveles plasmáticos se reduce un 25%, sin ningún efecto en la cantidad biodisponible. La biodisponibilidad de ropinirol varía mucho entre individuos.

### Distribución

La unión de ropinirol a proteínas plasmáticas es baja (10-40%).

Como ropinirol es una sustancia muy lipofílica, muestra un gran volumen de distribución (valor medio 6,7 L/kg, intervalo 3,4 - 19,5 L/kg) y se elimina de la circulación sistémica con una vida media de alrededor de 6 horas (intervalo 3,4-10,2 L/h) y un aclaramiento aparente tras la administración oral de 58,7 L/h (intervalo 18,5-132 L/h).

### Metabolismo

La isoenzima CYP1A2 del citocromo P450 es la responsable del metabolismo oxidativo de ropinirol.

Ropinirol se excreta fundamentalmente en orina en forma de metabolitos. Ninguno de los metabolitos formados está implicado en el resultado de la actividad del producto y el metabolito principal es 100 veces menos potente que ropinirol en modelos animales cuando se examina la función dopaminérgica.

### Eliminación

La vida media de eliminación de ropinirol es 6 horas de media.

Se ha observado una amplia variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos y un aumento en la exposición sistémica (AUC y  $C_{max}$ ) del ropinirol, con un aumento de la dosis proporcional en todo el rango terapéutico tras la administración única.

### Linealidad

La farmacocinética de ropinirol es totalmente lineal ( $C_{max}$  y AUC) en el rango terapéutico entre 0,25 mg y 4 mg, después de una dosis única y después de dosis repetidas.

### Características relacionadas con la población

En pacientes mayores de 65 años de edad, es posible una reducción en el aclaramiento sistémico de ropinirol del 30%.

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

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

### *Toxicidad reproductora*

La administración de ropinirol a ratas preñadas a dosis tóxicas para la madre dio lugar a un descenso del peso del feto a dosis de 60 mg/kg/día (aproximadamente equivalente 15 veces el AUC de la dosis máxima en el hombre), un aumento de muerte fetal a dosis de 90 mg/kg/día (aproximadamente 25 veces el AUC de la dosis máxima en el hombre) y malformaciones digitales a dosis de 150 mg/kg (aproximadamente 40



veces el AUC de la dosis máxima en el hombre). No se han observado efectos teratogénicos en la rata a dosis de 120 mg/kg/día (aproximadamente 30 veces el AUC de la dosis máxima en el hombre) y no hay signos de un efecto sobre el desarrollo en el conejo.

#### *Toxicología*

El perfil toxicológico está determinado principalmente por la actividad farmacológica del ropinirol: cambios de comportamiento, hipoprolactinemia, disminución de la presión arterial y del pulso, ptosis y salivación. En la rata albina se observó degeneración en la retina solamente en un estudio a largo plazo a dosis elevadas (50 mg/kg/día), probablemente asociado a una mayor exposición a la luz.

#### *Genotoxicidad*

No se han observado efectos genotóxicos en los tests *in vitro* e *in vivo* realizados.

#### *Carcinogenicidad*

No se han observado efectos carcinogénicos en el ratón tras la realización de estudios de dos años en ratones y ratas con dosis de hasta 50 mg/kg. En la rata, la única lesión relacionada con el medicamento fue la hiperplasia de células de Leydig y adenoma testicular, debido al efecto hipoprolactinéxico de ropinirol. Estas lesiones son consideradas específicas de especie y no constituyen un riesgo para el uso clínico de ropinirol.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Ropinirol NORMON 0,25 mg: Celulosa microcristalina, hipromelosa, estearato de magnesio, sílice coloidal, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, dióxido de titanio (E-171) y macrogol 6000.

Ropinirol NORMON 0,5 mg: Celulosa microcristalina, hipromelosa, estearato de magnesio, sílice coloidal, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, dióxido de titanio (E-171), macrogol 6000 y óxido de hierro amarillo (E-172).

Ropinirol NORMON 1 mg: Celulosa microcristalina, hipromelosa, estearato de magnesio, sílice coloidal, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, dióxido de titanio (E-171), macrogol 6000, óxido de hierro amarillo (E-172) y laca carmín de índigo (E-132).

Ropinirol NORMON 2 mg: Celulosa microcristalina, hipromelosa, estearato de magnesio, sílice coloidal, croscarmelosa de sodio, lactosa monohidrato, dióxido de titanio (E-171), macrogol 6000, óxido de hierro amarillo (E-172) y óxido de hierro rojo (E-172).

### **6.2. Incompatibilidades**

No aplicable.

### **6.3. Periodo de validez**

2 años.

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

Conservar por debajo de 25°C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

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

Ropinirol NORMON 0,25 mg se presenta en envases conteniendo 126 comprimidos recubiertos con película en blister.

Ropinirol NORMON 0,5 mg se presenta en envases conteniendo 21 y 84 comprimidos recubiertos con película en blister.

Ropinirol NORMON 1 mg se presenta en envases conteniendo 84 comprimidos recubiertos con película en blister.

Ropinirol NORMON 2 mg se presenta en envases conteniendo 84 comprimidos recubiertos con película en blister.

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

Ninguna especial.

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

LABORATORIOS NORMON S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 - 28760 Tres Cantos - Madrid (ESPAÑA)

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

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

**Septiembre 2009**

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