

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ropinirol ratiopharm 2mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Ropinirol ratiopharm 4mg comprimidos de liberación prolongada EFG
Ropinirol ratiopharm 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ropinirol ratiopharm 2mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 2 mg de ropinirol (como hidroclicloruro).
Excipientes: 156,48 mg de lactosa y 50 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Ropinirol ratiopharm 4mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 4 mg de ropinirol (como hidroclicloruro).
Excipientes: 154,32 mg de lactosa y 50 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Ropinirol ratiopharm 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 8 mg de ropinirol (como hidroclicloruro).
Excipientes: 149,99 mg de lactosa y 50 mg de aceite de ricino hidrogenado.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Ropinirol ratiopharm 2mg comprimidos de liberación prolongada EFG son comprimidos rosas, ovalados, biconvexos (longitud: 15,1 mm, ancho 8,1 mm y grosor: 6,00 mm).

Ropinirol ratiopharm 4mg comprimidos de liberación prolongada EFG son comprimidos marrón claro, ovalados, biconvexos (longitud: 15,1 mm, ancho 8,1 mm y grosor: 6,00 mm).

Ropinirol ratiopharm 8mg comprimidos de liberación prolongada EFG son comprimidos rojo pardo, ovalados, biconvexos (longitud: 15,1 mm, ancho 8,1 mm y grosor: 6,00 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

Posología

Adultos

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

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

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 reacciones adversas 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 ropinirol comprimidos de liberación prolongada necesarios para obtener la dosis requerida utilizando para ello los comprimidos de liberación prolongada disponibles de dosis más altas.

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

Cuando se administra ropinirol comprimidos de liberación prolongada como tratamiento combinado con levodopa, puede ser posible reducir gradualmente la dosis de levodopa, de acuerdo a la respuesta clínica. En los ensayos clínicos, la dosis de levodopa se redujo gradualmente en aproximadamente un 30% en aquellos pacientes que recibieron de forma concomitante ropinirol comprimidos de liberación prolongada. En pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, que reciban ropinirol comprimidos de liberación prolongada en combinación con levodopa, pueden aparecer discinesias durante la pauta de inicio de ropinirol comprimidos de liberación prolongada. Estudios clínicos muestran que una reducción de la dosis de levodopa puede mejorar las discinesias (ver sección 4.8).

Si se cambia el tratamiento de otro agonista dopaminérgico por ropinirol, se deben seguir las normas del fabricante 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 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 ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) que el paciente esté tomando. La tabla siguiente muestra las dosis recomendadas de ropinirol comprimidos de liberación prolongada para pacientes que cambian de ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata).

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

Dosis total diaria de ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) (mg)	Dosis total diaria de ropinirol comprimidos de liberación prolongada (mg)
0.75 - 2.25	2
3 - 4.5	4
6	6
7.5 - 9	8
12	12
15 - 18	16
21	20
24	24

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

Población pediátrica

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

Forma de administración

Vía oral.

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

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min) sin hemodiálisis regular.
- Insuficiencia hepática.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Somnolencia y episodios de sueño repentino

Ropinirol se ha 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. Además, puede considerarse reducir la dosis o finalizar el tratamiento.

Trastornos psicóticos o psiquiátricos

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.

Trastornos del control de los impulsos

Los pacientes deben ser monitorizados con regularidad por el desarrollo de trastornos del control de los impulsos. Pacientes y cuidadores deben ser conscientes que los síntomas de comportamiento de los trastornos del control de los impulsos que incluyen ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, comer en exceso e ingesta compulsiva pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina incluyendo ropinirol comprimidos de liberación prolongada. Si se desarrollaran tales síntomas, se debe considerar una reducción de la dosis o la interrupción escalonada del tratamiento.

Manía

Los pacientes deben ser monitorizados regularmente para identificar el desarrollo de manía. Los pacientes tratados con ropinirol y sus cuidadores deben ser advertidos de que pueden aparecer síntomas de manía, con o sin síntomas de alteraciones en el control de impulsos. Se debe considerar la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento si se desarrollan estos síntomas.

Síndrome neuroléptico maligno

Los síntomas que sugieren un síndrome neuroléptico maligno se han comunicado con una discontinuación brusca del tratamiento dopaminérgico. Por tanto se recomienda una interrupción escalonada del tratamiento (ver sección 4.2)

Tránsito intestinal rápido

Los comprimidos de Ropinirol comprimidos de liberación prolongada están diseñados para liberar medicación en un periodo de 24 horas. Si ocurre un rápido tránsito gastrointestinal, puede haber riesgo de una incompleta liberación de la medicación, y residuos de la medicación estén pasando a las heces.

Hipotensión

En pacientes con enfermedad cardiovascular grave (en particular, insuficiencia coronaria), se recomienda la monitorización de la presión sanguínea, particularmente al comienzo del tratamiento, debido al riesgo de hipotensión.

Síndrome de abstinencia a agonistas de la dopamina (SAAD)

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

Alucinaciones

Las alucinaciones se conocen como un efecto secundario del tratamiento con agonistas dopaminérgicos y levodopa. Los pacientes deben ser informados de que pueden tener alucinaciones.

Excipientes

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia total de lactasa o malaabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Aceite de ricino

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea.

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. Si una mujer recibe ya terapia de sustitución hormonal (TSH), se puede iniciar tratamiento con ropinirol de la forma habitual. Sin embargo, si se suspende o se introduce la TSH durante el tratamiento con ropinirol, puede ser necesario un ajuste de la posología de éste último de acuerdo con la respuesta clínica.

Ropinirol se metaboliza principalmente por el isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Un estudio farmacocinético (con una dosis de ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata), de 2 mg, tres veces al día) en pacientes con enfermedad de Parkinson indicó que ciprofloxacino incrementa la $C_{máx}$ y el AUC de ropinirol en un 60% y un 84% respectivamente, con un riesgo potencial de acontecimientos adversos. Por tanto, en pacientes que estén recibiendo ropinirol, puede ser necesario ajustar la dosis de ropinirol cuando se inicia o interrumpe el tratamiento con medicamentos que inhiban el CYP1A2, tales como ciprofloxacino, enoxacino o fluvoxamina.

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

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

Se han notificado casos de desequilibrio del INR (índice internacional normalizado), en pacientes que reciben una combinación de antagonistas de vitamina K y ropinirol. Se debe garantizar un aumento de la vigilancia clínica y biológica (INR).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de ropinirol en mujeres embarazadas. Las concentraciones de ropinirol pueden aumentar 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

Ropinirol, tiene una gran influencia en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

Los pacientes en tratamiento con ropinirol que presenten alucinaciones, somnolencia y/o episodios repentinos de sueño, serán advertidos de que no pueden conducir vehículos o realizar actividades en las que una disminución del estado de alerta suponga un riesgo, 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 ($\geq 1/10$), 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 han sido notificadas tanto en los ensayos clínicos en enfermedad de Parkinson con ropinirol comprimidos de liberación prolongada o comprimidos recubiertos (liberación inmediata) a dosis de hasta 24 mg/día o de los informes post-comercialización:

	Monoterapia	En combinación
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
No conocidas	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, erupción cutánea, prurito)	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Frecuentes	Alucinaciones	Alucinaciones Confusión
Poco frecuentes	Reacciones psicóticas (diferentes a alucinaciones), incluyendo delirio, ideas delirantes, paranoia	
No conocidas	Alteraciones en el control de impulsos: juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, comer en exceso e ingesta compulsiva puede ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina incluyendo Ropinirol comprimidos de liberación prolongada (ver sección 4.4.)	
	Mania (ver sección 4.4.), agresión ¹ , síndrome de desregularización de la dopamina	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Muy frecuentes	Somnolencia, síncope	Somnolencia ² , discinesia ³
Frecuentes	Mareos (incluyendo vértigo), episodios de sueño repentinos	
Poco frecuentes	Somnolencia diurna excesiva	
<i>Trastornos vasculares</i>		
Frecuentes		Hipotensión postural Hipotensión
Poco frecuentes	Hipotensión postural Hipotensión	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Poco frecuentes	Hipo	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Muy frecuentes	Náuseas	Náuseas ⁴
Frecuentes	Estreñimiento, ardor de estómago	
	Vómitos, dolor abdominal	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
No conocidas	Reacciones hepáticas, principalmente aumento de las enzimas hepáticas	

<i>Trastornos del aparato reproductivo y de la mama</i>	
No conocidas	Erección espontánea del pene
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Frecuentes	Edema periférico
	Edema de pierna
No conocidas	Síndrome de abstinencia a los agonistas de la dopamina (incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor) ⁵

¹ *Agresión ha sido asociada con reacciones psicóticas así como síntomas compulsivos.*

² *Somnolencia ha sido comunicada muy frecuentemente en los ensayos clínicos del tratamiento adjunto de los comprimidos de liberación inmediata y frecuentemente en los ensayos clínicos del tratamiento adjunto de los comprimidos de liberación prolongada.*

³ *En pacientes con enfermedad avanzada de Parkinson, puede ocurrir discinesia durante la pauta de inicio de Ropinirol. En ensayos clínicos se ha mostrado que una reducción de la dosis de levodopa puede mejorar la discinesia (ver sección 4.2)*

⁴ *Se han comunicado náuseas muy frecuentemente en los ensayos clínicos del tratamiento adjunto de los comprimidos de liberación inmediata y frecuentemente en los ensayos clínicos del tratamiento adjunto de los comprimidos de liberación prolongada.*

⁵ *Pueden producirse efectos adversos no motores cuando disminuye o se interrumpe la administración de agonistas de la dopamina, incluido el ropinirol (ver sección 4.4).*

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Los síntomas de la sobredosis de ropinirol están relacionados con su actividad dopaminérgica.

Estos síntomas se pueden aliviar con el tratamiento apropiado con antagonistas dopaminérgicos, como los neurolepticos o la metoclopramida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agonistas dopaminérgicos; código ATC: N04BC04.

Mecanismo de acción

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

Ropinirol mejora el déficit de dopamina que caracteriza a la enfermedad de Parkinson al estimular los receptores dopaminérgicos del estriado.

Ropinirol actúa sobre el hipotálamo y la pituitaria, 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).

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 ($C_{\text{máx}}$ 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 $C_{\text{máx}}$ 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

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología reproductiva

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

La administración de ropinirol a ratas preñadas, a dosis tóxicas para la madre, produjo un descenso del peso del feto a dosis de 60 mg/kg/día (AUC medio en ratas aproximadamente dos 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 a la DMRH) y a malformaciones en los dedos a 150 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el AUC más alto a la DMRH). No hubo efectos teratógenos en la rata a dosis de 120 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces el AUC más alto a la DMRH) y no hubo indicios de efecto durante la organogénesis del conejo cuando se administra solo ropinirol 20 mg/kg (9,5 veces la $C_{\text{máx}}$ humana media a la DMRH). Sin embargo, ropinirol a 10 mg/kg (4,8 veces la $C_{\text{máx}}$ humana media a 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 cardíaca, ptosis y salivación. Únicamente en la rata albina, en un estudio a largo plazo y tras la administración de dosis altas (50 mg/kg/día) se observó degeneración de la retina, probablemente asociada con una mayor exposición a la luz.

Genotoxicidad

No se ha observado genotoxicidad después de realizar las pruebas habituales, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Carcinogénesis

En los estudios en ratón y rata de dos años de duración, con dosis de hasta 50mg/kg, no se evidenció efecto carcinogénico en el ratón. En la rata, las únicas lesiones relacionadas con ropinirol fueron hiperplasia de las células de Leydig y adenoma testicular debido al efecto hipoprolactinéxico de ropinirol. Estas lesiones se consideraron como un efecto específico de especie y no constituyen un riesgo para el uso clínico de ropinirol.

Seguridad farmacológica:

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

Hipromelosa
Lactosa monohidrato
Sílice coloidal anhidra
Carbómeros
Aceite de ricino hidrogenado
Estearato de magnesio.

Recubrimiento: Ropinirol 2 mg comprimidos de liberación prolongada:

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

Recubrimiento: Ropinirol 4 mg comprimidos de liberación prolongada y Ropinirol 8 mg comprimidos de liberación prolongada:

Hipromelosa
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 procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de lámina de aluminio y lámina moldeable en frío de OPA/Al/PVC.
Ropinirol ratiopharm comprimidos de liberación prolongada EFG está disponible en envases de 10, 20, 21, 28, 30 y 84 comprimidos.
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

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta,
Alcobendas, 28108 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ropinirol ratiopharm 2mg comprimidos de liberación prolongada EFG, nº reg.: 74926
Ropinirol ratiopharm 4mg comprimidos de liberación prolongada EFG, nº reg.: 74927
Ropinirol ratiopharm 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG, nº reg.: 74928

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

Agosto de 2012
Junio de 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2023