

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ropinirol Prolib Sandoz 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Ropinirol Prolib Sandoz 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

Ropinirol Prolib Sandoz 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ropinirol Prolib Sandoz 2 mg:

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

Excipientes con efecto conocido: 156,48 mg de lactosa (como monohidrato).

Ropinirol Prolib Sandoz 4 mg:

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

Excipientes con efecto conocido: 154,32 mg de lactosa (como monohidrato).

Ropinirol Prolib Sandoz 8 mg:

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

Excipientes con efecto conocido: 149,99 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Ropinirol Prolib Sandoz 2 mg:

Comprimido de color rosa, biconvexos y ovalados (aproximadamente 15,1 mm de longitud, 8,1 mm de ancho y 6,0 mm de espesor).

Ropinirol Prolib Sandoz 4 mg:

Comprimido de color marrón claro, biconvexos y ovalados (aproximadamente 15,1 mm de longitud, 8,1 mm de ancho y 6,0 mm de espesor).

Ropinirol Prolib Sandoz 8 mg:

Comprimido de color rojo pardo, 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 inconstante y aparecen fluctuaciones en el efecto terapéutico (“fin de dosis” o fluctuaciones tipo “on-off”).

– .

## 4.2. Posología y forma de administración

### Posología

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

Los comprimidos de liberación prolongada se deben tragar enteros y no masticar, triturar o partir, ya que el recubrimiento se utiliza para asegurar una liberación prolongada.

### 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. Se puede observar 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 se deben mantener 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 se puede incrementar 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 se puede incrementar 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 de dosis más altas disponibles.

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 reciben ropinirol 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 pautas para la suspensión del tratamiento, antes de comenzar con ropinirol.

Como ocurre con otros agonistas dopaminérgicos, ropinirol se debe suspender gradualmente, reduciendo la dosis diaria a lo largo de una semana. La suspensión repentina del tratamiento con agonistas dopaminérgicos puede conducir al desarrollo de un Síndrome Neuroléptico Maligno (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 se debe basar 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 comprimidos de liberación prolongada para pacientes que cambian desde ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata).

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

Ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) Dosis total diaria (mg)	Ropinirol comprimidos de liberación prolongada Dosis total diaria (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 se debe ajustar 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 y adolescentes menores de 18 años debido a que no se dispone de datos suficientes sobre su seguridad y eficacia.

*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 tolerancia hasta obtener la respuesta clínica óptima. En pacientes de 75 años de edad y mayores, se puede considerar un ajuste posológico más lento durante el inicio del tratamiento.

*Insuficiencia renal*

En los pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 50 ml/min) no se han observado cambios en el aclaramiento de ropinirol, lo que indica que no se necesita realizar un ajuste posológico en esta población.

Un estudio sobre el uso de ropinirol en pacientes con enfermedad renal terminal (pacientes en hemodiálisis) ha demostrado que es necesario realizar el ajuste de la dosis en estos pacientes de la siguiente forma: la dosis inicial recomendada de ropinirol comprimidos de liberación prolongada es 2 mg una vez al día. La escalada de dosis posterior se debe realizar de acuerdo con la tolerancia y eficacia. La dosis máxima recomendada de ropinirol comprimidos de liberación prolongada es de 18 mg/día en pacientes que se someten a hemodiálisis de forma regular. Después de la hemodiálisis, no es necesario administrar dosis adicionales (ver sección 5.2).

No se ha estudiado el uso de ropinirol en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min) sin hemodiálisis regular.

#### Forma de administración

Vía oral.

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

Ropinirol comprimidos de liberación prolongada se deben tragar enteros y no masticar, triturar o partir, porque el recubrimiento asegura la liberación prolongada.

#### **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 relacionado con somnolencia y episodios de sueño repentino, especialmente en pacientes con 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 máquinas. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino se deben abstener de conducir o de utilizar máquinas. Además, se puede considerar el reducir la dosis o finalizar el tratamiento.

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 (ver también sección 4.5).

#### Alteraciones en el control de impulsos

Los pacientes deben ser monitorizados regularmente debido al desarrollo de alteraciones en el control de impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben estar informados acerca de los síntomas conductuales sobre las alteraciones del control de los impulsos que incluyen adicción patológica al juego, aumento de la libido, hipersexualidad, comprar o gastar compulsivamente, atracones de comida y comer compulsivamente pueden ocurrir en pacientes en tratamiento con agonistas de dopamina, incluyendo ropinirol. Se debe considerar la reducción/disminución de la dosis si se desarrollan estos síntomas.

#### Síndrome de Desregulación de la Dopamina (DDS)

Ropinirol puede inducir el síndrome de desregulación de la dopamina debido a un uso excesivo del medicamento. Un pequeño subgrupo de pacientes con PD desarrollaron trastornos cognitivos y de comportamiento atribuibles directamente a la toma de mayores cantidades de medicamentos en contra del consejo médico y mucho más allá de las dosis necesarias para el tratamiento de sus discapacidades motoras.

#### Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Se han notificado síntomas sugestivos de síndrome neuroléptico tras la suspensión brusca del tratamiento dopaminérgico. Por lo tanto, se recomienda reducir el tratamiento (ver sección 4.2).

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

Se ha notificado SAAD con agonistas de la dopamina, incluido 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. Se debe informar a los pacientes pueden tener alucinaciones.

Los comprimidos de liberación prolongada 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.

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 inicio del tratamiento.

Ropinirol Prolib Sandoz contiene lactosa y aceite de ricino

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea porque contiene aceite de ricino hidrogenado.

#### **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, se debe evitar el uso concomitante de estos medicamentos con ropinirol.

Se ha descrito un aumento en la concentración plasmática de ropinirol en pacientes tratadas con altas dosis de estrógenos. En pacientes que ya reciben 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<sub>max</sub> 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 medicamento representativo de los sustratos del CYP1A2, no produjo 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 el uso de ropinirol en mujeres embarazadas.

Las concentraciones de ropinirol pueden aumentar gradualmente durante el embarazo (ver sección 5.2).

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos, no se recomienda el uso de ropinirol durante el embarazo, a no ser que los beneficios para la paciente superen los riesgos potenciales para el feto.

##### Lactancia

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

##### Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad humana.

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

La influencia de ropinirol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Los pacientes en tratamiento con ropinirol 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 se dejen de producir (ver sección 4.4).

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

A continuación se presentan las reacciones adversas clasificadas por sistema corporal y frecuencia. Se indica si estas reacciones adversas se notificaron durante 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.

##### **Uso de ropinirol en la enfermedad de Parkinson**

Las reacciones adversas notificadas en pacientes con enfermedad de Parkinson con monoterapia con ropinirol y terapia concomitante en dosis de hasta 24 mg/día con una incidencia excesiva en comparación con placebo se describen a continuación, así como a partir de los datos post-comercialización. Durante los ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia para los comprimidos de liberación prolongada de ropinirol fueron somnolencia y náuseas durante la monoterapia y discinesia durante el tratamiento concomitante con levodopa.

	Monoterapia	tratamiento concomitante
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		
Frecuencia conocida	no	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, erupción cutánea, prurito)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Frecuentes	Alucinaciones	
		Confusión
Poco frecuentes	Reacciones psicóticas (diferentes a alucinaciones), incluyendo delirio, ideas delirantes, paranoia	
Frecuencia conocida	no	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agresión</li> <li>• <i>Trastornos del control de impulsos</i></li> <li>• 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)</li> <li>• Síndrome de Desregulación de la Dopamina (DDS)</li> </ul>
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Muy frecuentes	Somnolencia	
	Síncope	Discinesia***
Frecuentes		Somnolencia**
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Episodios de sueño repentinos</li> <li>• Mareos (incluyendo vértigo)</li> </ul>	
Poco frecuentes	Exceso de somnolencia diurna	
<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	Nauseas****
Frecuentes	Vómitos, dolor abdominal	
	Estreñimiento, ardor de estómago	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
Frecuencia conocida	no	Reacciones hepáticas (principalmente aumento de las enzimas hepáticas)
<i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i>		
Frecuencia conocida	no	Erección peneana espontánea
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Frecuentes	Edema en piernas	
	Edema periférico	
Frecuencia conocida	no	Síndrome de abstinencia con agonista 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 concomitante con comprimidos de liberación inmediata y de forma frecuente en los ensayos clínicos en tratamiento concomitante con comprimidos de liberación prolongada



\*\*\*Se ha asociado discinesia a pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada durante el ajuste de dosis inicial de ropinirol. En los ensayos clínicos se observó que una reducción de la dosis de levodopa puede mejorar la discinesia (ver sección 4.2).

\*\*\*\*Se han notificado náuseas de forma muy frecuente en el tratamiento de liberación inmediata, y de forma frecuente en los ensayos clínicos en tratamiento concomitante con comprimidos de liberación inmediata y de forma frecuente en los ensayos clínicos en tratamiento concomitante con comprimidos de liberación prolongada.

\*\*\*\*\* Síndrome de abstinencia agonista de la dopamina

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 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 metoclopramida.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

**Grupo farmacoterapéutico:** Agonistas dopaminérgicos; código ATC: N04BC04.

#### **Mecanismo de acción**

Ropinirol es un agonista dopaminérgico D2/D3 no ergolínic que estimula los receptores dopaminérgicos del estriado. Ropinirol mejora el déficit de dopamina que caracteriza a la enfermedad de Parkinson al estimular los receptores dopaminérgicos del estriado.

Ropinirol actúa sobre el hipotálamo y la hipófisis, inhibiendo la secreción de prolactina.

#### Eficacia clínica

Un ensayo clínico doble ciego, cruzado en tres periodos, de 36 semanas, en monoterapia, realizado en 161 pacientes con enfermedad de Parkinson en fase precoz demostró que ropinirol comprimidos de liberación prolongada no fue inferior a ropinirol comprimidos recubiertos con película (liberación inmediata) de acuerdo a la variable principal, el cambio frente a la situación 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),  $p < 0,0001$ ). Se debe resaltar 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub>. La T<sub>max</sub> se retrasó en 3 horas. Sin embargo, estos cambios tienen poca probabilidad de ser clínicamente relevantes (p. 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) en base a una misma dosis diaria.

### *Distribución*

La unión a proteínas plasmáticas de 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 por 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<sub>max</sub> y AUC) es aproximadamente proporcional en el rango de dosis terapéuticas. No se observa cambio en el aclaramiento de ropinirol tras la administración oral de dosis únicas y repetidas. Se ha observado una gran variabilidad entre individuos en los parámetros

farmacocinéticos. Tras la administración en equilibrio estacionario de ropinirol comprimidos de liberación prolongada, la variabilidad entre individuos para la  $C_{m\acute{a}x}$  fue entre 30% y 55%, y para el AUC fue entre 40% y 70%.

#### *Insuficiencia renal*

No se observaron cambios en la farmacocinética de ropinirol en pacientes con enfermedad de Parkinson con insuficiencia renal de leve a moderada.

En pacientes con enfermedad renal terminal que son sometidos de forma regular a hemodiálisis, el aclaramiento oral de ropinirol está reducido en aproximadamente un 30%. El aclaramiento oral de los metabolitos SKF-104557 y SKF-89124 también se redujo en aproximadamente un 80% y 60%, respectivamente. Por ello, la dosis máxima recomendada para estos pacientes con enfermedad de Parkinson está limitada a 18 mg/día (ver sección 4.2).

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

#### *Toxicología reproductiva*

La administración de ropinirol a ratas preñadas, a dosis tóxicas para la madre, produjo un descenso del peso del feto a dosis de 60 mg/kg/día (aproximadamente dos veces el AUC a la dosis máxima en humanos), un incremento en la muerte fetal a 90 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el AUC a la dosis máxima en humanos) y a malformaciones en los dedos a 150 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el AUC a la dosis máxima en humanos). 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 50 mg/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 IC<sub>50</sub> es 5 veces mayor que la máxima concentración plasmática esperada en pacientes tratados a la mayor dosis recomendada (24 mg/día), ver sección 5.1.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

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

#### Núcleo:

Hipromelosa 2208

Lactosa monohidrato  
Sílice coloidal anhidra  
Carbómero 4.000-11.000 cP  
Aceite de ricino hidrogenado  
Estearato de magnesio

Ropinirol Prolib Sandoz 2 mg:

Recubrimiento:

Hipromelosa 2910  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 400  
Óxido de hierro rojo (E172)  
Óxido de hierro amarillo (E172)

Ropinirol Prolib Sandoz 4 mg y 8 mg:

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 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

Los comprimidos están disponibles en envases de 7, 10, 14, 21, 28, 30, 42, 60, 84 y 90 comprimidos de liberación prolongada en blísteres de OPA/Al/PVC//Al.

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

Sandoz Farmacéutica, S.A.  
Centro Empresarial Parque Norte  
Edificio Roble  
C/ Serrano Galvache, 56  
28033 Madrid

España

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

Ropinirol Prolib Sandoz 2 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 76.077

Ropinirol Prolib Sandoz 4 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 76.079

Ropinirol Prolib Sandoz 8 mg comprimidos de liberación prolongada EFG: 76.078

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

Fecha de la primera autorización: 15/06/2012

Fecha de la última renovación: 11/04/2018

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

07/2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.