Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4757

BUENOS AIRES, 03 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003359-14-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto REQUIP / ROPINIROL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 2 mg; 5 mg, autorizado por el Certificado N° 46.356.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 89 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y 1271/13.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 4757

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 23 a 55, desglosando de fojas 23 a 33, para la Especialidad Medicinal denominada REQUIP / ROPINIROL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 2 mg; 5 mg, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 46.356 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-003359-14-0

DISPOSICIÓN Nº 4757

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

nc

A.N.M.A.T. FOLIO 23 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

REQUIP®
ROPINIROL 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg – 2 mg – 5 mg
Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta — Elaborado en Inglaterra/Industria Española

COMPOSICIÓN:
Cada comprimido recubierto de **Requip®** 0,25 mg contiene:
Ropinirol (como Clorhidrato) 0,250 mg; Lactosa anhidra 47,715 mg; Celulosa microcristalina 95,000 mg; Croscarmelosa sódica tipo A 6,000 mg; Estearato de magnesio 1,000 mg; Opadry OY-S-9603 4,500 mg.
Cada comprimido recubierto de **Requip®** 0,50 mg contiene:
Ropinirol (como Clorhidrato) 0,500 mg; Lactosa anhidra 47,430 mg; Celulosa microcristalina 95,000 mg; Croscarmelosa sódica tipo A 6,000 mg; Estearato de magnesio 1,000 mg; Opadry OY-S-22907 4,500 mg.
Cada comprimido recubierto de **Requip®** 1,00 mg contiene:
Ropinirol (como Clorhidrato) 1,000 mg; Lactosa monohidratada 47,300 mg; Celulosa microcristalina 94,560 mg; Croscarmelosa sódica tipo A 6,000 mg; Estearato de magnesio 1,000 mg; Opadry 03-B-21094 verde (Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio E171, Óxido de hierro amarillo E172, Índigo Carmín laca alumínica E132) 6 mg.
Cada comprimido recubierto de **Requip®** 2,00 mg contiene:
Ropinirol (como Clorhidrato) 2,000 mg; Lactosa anhidra 46,920 mg; Celulosa microcristalina 93,800 mg; Croscarmelosa sódica tipo A 6,000 mg; Estearato de magnesio 1,000 mg; Opadry OY-S-24900 4,500 mg.
Cada comprimido recubierto de **Requip®** 5,00 mg contiene:
Ropinirol (como Clorhidrato) 5,000 mg; Lactosa Anhidra 46,000 mg; Celulosa Microcristalina 91,300 mg; Croscarmelosa Sódica Tipo A 6,000 mg; Estearato de Magnesio 1,000 mg; Dióxido de Titanio E171 1,07 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 6 cps 1,41 mg; Polietilenglicol 400 0,36 mg; Índigo Carmín Laca Alumínica E132 0,20 mg; Agua Purificada c.s.p.; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 3cps 1,41 mg; Polisorbato 80 0,045 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA: Agente dopaminérgico (código ATC N04BC04).

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:
Requip® (ropinirol) está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson bajo las siguientes condiciones:

- Tratamiento inicial como monoterapia, con el fin de retrasar la introducción de levodopa.
- En combinación con levodopa, en el transcurso de la enfermedad, cuando el efecto de levodopa desaparece o se convierte en irregular y ocurren fluctuaciones en el efecto terapéutico ("fin de dosis" y fluctuaciones de tipo "on-off").

Requip® (ropinirol) está indicado para el tratamiento sintomático del Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de modreado a severo (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:
Propiedades farmacodinámicas:
El ropinirol es un agonista dopaminérgico no ergolínico D2/D3 el cual estimula los receptores dopaminérgicos estriatales.
El ropinirol alivia la deficiencia de dopamina que caracteriza la enfermedad de Parkinson estimulando los receptores de dopamina estriatales.
El ropinirol actúa sobre el hipotálamo y la glándula pituitaria inhibiendo la secreción de prolactina.

Estudio del efecto de ropinirol sobre la repolarización cardíaca:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larregue
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 24 MESA DE ENTRADAS

En un estudio a fondo de QT en voluntarios sanos masculinos y femeninos quienes recibieron dosis de 0,5; 1; 2 y 4 mg de ropinirol comprimidos recubiertos (de liberación inmediata) una vez al día demostró un incremento máximo del intervalo de duración QT a una dosis de 1 mg de 3,46 milisegundos (punto estimado) comparado con placebo. El límite superior de un lado del intervalo de confianza 95% para el efecto medio más grande fue menos de 7,5 milisegundos. El efecto de ropinirol no ha sido evaluado sistemáticamente.
Los datos clínicos dispobibles de un estudio a fondo de QT no indican un riesgo de prolongación de QT a dosis de ropinirol hasta 4 mg/día. No se ha realizado un estudio de prolongación del intervalo QT hasta 24 mg/día, por lo tanto no se puede excluir el riesgo de una prolongación del intevalo QT dado.

Eficacia clínica en el Síndrome de Piernas Inquietas:
Ropinirol debe ser prescripto solamente a pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a severo. El Síndrome de Piernas Inquietas idiopático de moderado a severo está representado típicamente en pacientes que sufren de insomnio o malestar intenso en las extremidades.
En los cuatro estudios de eficacia de 12 semanas, los pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas fueron randomizados a ropinirol o placebo, y el efecto sobre el puntaje de la escala IRLS (del inglés, International Restless Legs Syndrome) a las 12 semanas comparado con el nivel basal. La dosis media de ropinirol para pacientes moderados a severos fue de 2,0 mg/día.
En un análisis combinado de los cuatro estudios, de 12 semanas en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas moderado a severo, la diferencia ajustada de tratamiento para el cambio desde el nivel basal en el puntaje total en la escala IRLS a la semana 12, la última observación realizada (LOCF del inglés Last Observation Carried Forward) en la población con intención de tratamiento fue de -4,0 puntos (IC del 95% -5,6; -2,4; p<0,0001; nivel basal y semana 12 LOCF puntaje promedio de IRLS: ropinirol 28,4 y 13,5; placebo 28,2 y 17,4).
En un estudio de 12 semanas de polisomnografía controlado con placebo en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas examinó el efecto del tratamiento con ropinirol sobre los movimientos periódicos de piernas durante el sueño. Una diferencia estadísticamente significativa en los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño fue observada entre ropinirol y placebo desde el nivel basal hasta la semana 12.
Un análisis combinado de datos de pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas moderado a severo, en los cuatro estudios controlados con placebo de 12 semanas, indicó que los pacientes tratados con ropinirol reportaron una mejoría significativa respecto del placebo en los parámetros de la escala de resultados médicos en estudios de sueño (Medical Outcome Study Sleep Scale) (puntajes en el rango de 0 a 100 excepto la cantidad de sueño). Las diferencias en el tratamiento ajustado entre ropinirol y placebo fueron: alteraciones del sueño (-15,2; IC del 95% -19,37; -10,94; p<0,0001), cantidad de sueño (0,7 horas, IC del 95% 0,49; 0,94; p<0,0001), adecuación del sueño (18,6; IC del 95% 13,77; 23,45; p<0,0001) y somnolencia diurna (-7,5; IC del 95% -10,86; -4,23; p<0,0001).
La eficacia a largo plazo fue evaluada en un estudio clínico randomizado, doble ciego, controlado por placebo de 26 semanas. Los resultados generales fueron difíciles de interpretar debido a la interacción significiativa central del tratamiento y a la alta proporción de datos faltantes. No se pudo demostrar un mantenimiento de la eficacia a 26 semanas comparado con placebo.

La mayoría de los pacientes en los estudios clínicos fueron de origen caucásico.

Absorción:
La biodisponibilidad de ropinirol fue aproximadamente del 50% (36-57%), con una $C_{máx}$ alcanzada en un promedio de 1,5 horas luego de la dosis. Una comida con alto contenido graso disminuye el índice de absorción del ropinirol, como lo demuestra una demora en el $T_{máx}$ mediano de 2,6 hs y una disminución promedio del 25% en la $C_{máx}$.
Distribución:
La unión a las proteínas plasmáticas de la droga es baja (10-40%). En concordancia con su elevada lipofilicidad, el ropinirol muestra un gran volumen de distribución (aproximadamente 7 litros/kg).
Metabolismo:

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 25 MESA DE ENTRADAS

El ropinirol es metabolizado primariamente por la enzima citocromo P450, CYP1A2, y sus metabolitos son mayormente excretados en la orina. En modelos animales de función dopaminérgica, el principal metabolito es por lo menos 100 veces menos potente que el ropinirol.

Eliminación:

El ropinirol es eliminado de la circulación sistémica con una vida media de eliminación promedio de aproximadamente 6 horas. El incremento en la exposición sistémica ($C_{máx}$ y ABC) al ropinirol, es aproximadamente proporcional dentro del rango de dosis terapéutica. No se observaron cambios en el clearance del ropinirol después de la administración oral de una dosis única o repetida. Se ha observado una amplia variabilidad inter-individual en los parámetros farmacocinéticos.

Linealidad/No-linealidad:

La farmacocinética de ropinirol en el Síndrome de Piernas Inquietas es generalmente linear ($C_{máx}$ y ABC) en el rango terapéutico entre 0,25 mg y 4 mg, luego de una dosis única y luego de dosis repetidas.

Poblaciones especiales de pacientes:

Ancianos: El clearance de ropinirol se reduce en aproximadamente un 15% en pacientes ancianos (65 años o más) comparado con pacientes más jóvenes. No es necesario el ajuste de la dosis en los ancianos.

Insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina entre 30 y 50 ml/min) no se observó ningún cambio en la farmacocinética del ropinirol.

En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que reciben diálisis regularmente, el clearance de ropinirol se reduce en aproximadamente un 30%. También se reduce el clearance de los metabolitos SKF-104557 y SKF-89124 en aproximadamente un 80% y 60%, respectivamente. Por lo tanto, la ~~La~~ dosis máxima recomendada de **Requip®** está limitada a 18 mg/día en pacientes con enfermedad de Parkinson y a 3 mg/día en pacientes con síndrome de piernas inquietas (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Insuficiencia renal**).

Población pediátrica:

Datos farmacocinéticos limitados obtenidos en adolescentes (12-17 años, n=9) demostraron que la exposición sistémica luego de dosis únicas de 0,125 mg y 0,25 mg fue similar a la observada en adultos (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN – Niños y adolescentes**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Enfermedad de Parkinson:

Uso oral.

Adultos:

Se recomienda la titulación de la dosis individual respecto a la eficacia y tolerabilidad.

El ropinirol debe administrarse tres veces al día, preferentemente con las comidas para mejorar la tolerancia gastrointestinal.

Tratamiento inicial: La dosis inicial ~~es~~ debe ser 0,25 mg tres veces por día durante una semana. Después de eso la dosis de ropinirol puede incrementarse en 0,25 mg tres veces al día, de acuerdo al siguiente régimen:

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

Régimen terapéutico: Después de la titulación inicial, se pueden realizar incrementos de 0,5 a 1 mg tres veces al día (1,5 a 3 mg/día) de ropinirol.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 26 MESA DE ENTRADAS

Se puede observar una respuesta terapéutica entre 3 y 9 mg/día. Si no se alcanza un control sintomático suficiente, o mantenido luego de la titulación inicial como se describe arriba, la dosis de ropinirol puede incrementarse hasta 24 mg/día. Dosis mayores a 24 mg/día no han sido investigadas.
Si el tratamiento es interrumpido por uno o más días se debe considerar reiniciar con una titulación (ver arriba).
Cuando se administra conjuntamente el ropinirol con levodopa, la dosis de levodopa podría ser reducida gradualmente de acuerdo a la respuesta sintomática. En estudios clínicos, la dosis de levodopa fue reducida gradualmente alrededor de un 20% en pacientes tratados con ropinirol como terapia concomitante. En pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que reciben **Requip®** en combinación con levodopa, pueden ocurrir discinesias al inicio de la titulación de **Requip®**. En los estudios clínicos se observó que la reducción de la dosis de levodopa puede mejorar la discinesia (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).
Cuando se realiza un cambio de tratamiento desde otro agonista dopaminérgico a ropinirol, se deben establecer las pautas de discontinuación recomendadas antes de iniciar el tratamiento con ropinirol.
Al igual que otros agonistas dopaminérgicos, la administración de ropinirol debe ser discontinuada gradualmente reduciendo el número de dosis diarias durante el período de una semana.

Síndrome de las piernas inquietas:
Uso oral.
Adultos:
Se recomienda la titulación de la dosis individual según la eficacia y tolerabilidad. El ropinirol debe administrarse justo antes de acostarse, sin embargo puede administrarse hasta 3 horas antes de ese momento. Ropinirol puede ser administrado con alimentos, para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.
Tratamiento inicial (semana 1):
La dosis inicial recomendada es de 0,25 mg una vez por día (administrado como se indicó anteriormente), durante los dos primeros días. Si la dosis es bien tolerada, puede aumentarse a 0,5 mg una vez por día hasta finalizar la primera semana.
Régimen terapéutico (semana 2 en adelante):
Luego del tratamiento inicial, la dosis diaria puede ser incrementada hasta alcanzar una respuesta terapéutica óptima. La dosis promedio en estudios clínicos, en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas moderado a severo, fue de 2 mg una vez al día. En algunos pacientes, para alcanzar la mejora óptima, la dosis puede ser incremenetada gradualmente hasta un máximo de 4 mg una vez al día. En estudios clínicos la dosis fue aumentada en 0,5 mg cada semana a 3 mg una vez al día y luego en 1 mg hasta la dosis máxima recomendada de 4 mg una vez al día como se muestra en la **Tabla 1**.
Dosis mayores a 4 mg una vez al día no se han investigado en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas.

Tabla 1. Titulación de la dosis

Semana	2	3	4	5*	6*	7*
Dosis diaria (mg/una vez al día)	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	4,0

*Para alcanzar la mejora óptima en algunos pacientes.

La eficacia del tratamiento con ropinirol no se ha demostrado más allá de las 12 semanas (Ver **PROPIEDADES FARMACOLGÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas**). La respuesta del paciente debe evaluarse luego de 12 semanas de tratamiento y debe reconsiderarse la continuación del tratamiento. Si el tratamiento se interrumpe por algunos días, se deberá reiniciar de acuerdo al esquema posológico descripto anteriormente.

Niños y adolescentes:
Requip® no está recomendado para su uso en niños menores de 18 años de edad debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 27 MESA DE ENTRADAS

Ancianos:
El clearance de ropinirol está disminuido en aproximadamente un 15% en los pacientes de 65 años o más. Aunque no se requiera un ajuste de dosis, la dosis de ropinirol debe ser titulada individualmente, con un monitoreo cuidadoso de tolerabilidad, hasta la respuesta clínica óptima.

Pacientes con insuficiencia renal:
No se observaron cambios en el clearance del ropinirol en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina entre 30 y 50 ml/min), indicando que no es necesario ajustar la dosis.
Un estudio sobre el uso de ropinirol en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (pacientes en hemodiálisis) ha mostrado que se requiere un ajuste de dosis en estos pacientes, como sigue:
Pacientes con enfermedad de Parkinson: La dosis inicial recomendada de **Requip®** es de 0,25 mg tres veces al día. Además, los aumentos de dosis deben estar basados en la tolerabilidad y eficacia. La dosis máxima recomendada es 18 mg/día en pacientes que reciben diálisis regularmente. No se requieren dosis suplementarias luego de la diálisis (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).
No se ha estudiado el uso de ropinirol en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min) sin diálisis regular.
Pacientes con síndrome de piernas inquietas: La dosis inicial recomendada de **Requip®** es de 0,25 mg una vez al día. Además, los aumentos de dosis deben estar basados en la tolerabilidad y eficacia. La dosis máxima recomendada es 3 mg/día en pacientes que reciben diálisis regularmente. No se requieren dosis suplementarias luego de la diálisis (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacocinéticas**).
No se ha estudiado el uso de ropinirol en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min) sin diálisis regular.

CONTRAINDICACIONES:
Requip® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a ropinirol o a alguno de los excipientes.
Requip® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina <30 ml/min) sin diálisis regular.
Requip® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:
Requip® no debe ser utilizado para el tratamiento de acatisia y tasiquinesia (tendencias compulsivas para caminar inducidas por neurolépticos), o Síndrome de Piernas Inquietas secundario (por ejemplo causado por insuficiencia renal, anemia ferropénica o embarazo).
Se ha asociado somnolencia y ataques repentinos de sueño con el tratamiento con ropinirol, particularmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se ha reportado de manera poco frecuente, adormecimiento repentino durante las actividades cotidianas, en algunos casos sin síntomas previos o signos de advertencia, en pacientes tratados por la enfermedad de Parkinson y muy raramente en pacientes con síndrome de las piernas inquietas. Los pacientes deben ser informados de esto y advertidos de tener precaución mientras manejan u operan maquinaria durante el tratamiento con ropinirol. Los pacientes que experimentaron somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de manejar u operar maquinarias. Además, debe considerarse una reducción de la dosis o discontinuar el tratamiento.
Los pacientes con trastornos psiquiátricos mayores o psicóticos, o antecedentes de estos tratornos, deben tratarse solamente con agonistas dopaminérgicos, si el potencial beneficio es más importante que el riesgo.

Trastornos del control de impulsos
Debe monitorearse regularmente a los pacientes acerca del desarrollo de trastornos del control de impulsos. Los pacientes y sus cuidadores deben ser advertidos que pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo **Requip®**, síntomas conductuales de trastornos de control de impulsos incluyendo juego patológico, libido incrementada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones y comer compulsivamente. Se debe

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 18571

A.N.M.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

considerar una reducción de la dosis o discontinuación escalonada si dichos síntomas se desarrollan. Los trastornos de control de impulsos fueron reportados especialmente a altas dosis y fueron generalmente reversibles luego de la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento. En algunos casos ~~con ropinirol~~, estuvieron presentes factores de riesgo como antecedentes de comportamiento compulsivo (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Debido al riesgo de hipotensión, se recomienda el monitoreo de la presión sanguínea, particularmente al inicio del tratamiento, en pacientes con enfermedad cardiovascular severa (en particular insuficiencia coronaria).

Durante el tratamiento con ropinirol se ha observado un empeoramiento paradojal de los síntomas del síndrome de las piernas inquietas (ya sea antes del inicio, aumento de la intensidad o la propagación de los síntomas a las extremidades previamente no afectadas), o rebote en la mañana temprano (reaparición de los síntomas en las primeras horas de la mañana). Si esto ocurre, la adecuación del tratamiento con ropinirol debe ser revisada y debe considerarse un ajuste de dosis o la discontinuación del tratamiento (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Este medicamento también contiene lactosa.
Los pacientes con problemas raros hereditarios de intolerancia a galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:
Los neurolépticos y otros antagonistas dopaminérgicos activos centralmente, tal como la sulpirida o metoclopramida, podrían disminuir la efectividad del ropinirol y, por lo tanto, debería evitarse el uso concomitante de estas drogas con ropinirol.
No se ha observado interacción farmacocinética entre el ropinirol y la levodopa o domperidona que requiera de un ajuste de la dosificación de ambas drogas.
No se ha observado una interacción farmacocinética entre ropinirol y domperidona (un medicamento utilizado para tratar náuseas o vómitos) que puedan necesitar un ajuste de la dosis alguno de los productos. Domperidona antagoniza la acción dopaminérgica de ropinirol periféricamente y no atraviesa la barrera hemato-encefálica. De ahí su valor como anti-emético en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos de acción central.
El ropinirol es principalmente metabolizado por la enzima citocromo P_{450} CYP1A2. Un estudio farmacocinético (con una dosis de ropinirol de 2 mg, tres veces al día en pacientes con enfermedad de Parkinson) reveló que la ciprofloxacina incrementa la $C_{máx}$ y el ABC (área bajo la curva) del ropinirol en 60% y 84% respectivamente, con un potencial riesgo de eventos adversos. En consecuencia, en pacientes que estaban recibiendo ropinirol podría ser necesario ajustar la dosis del mismo, cuando drogas inhibidoras de CYP1A2, como por ejemplo: Ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina, son adicionadas o retiradas.
Un estudio de interacción farmacocinética en pacientes con enfermedad de Parkinson entre el ropinirol (a una dosis de 2 mg, tres veces al día) y la teofilina sustrato del CYP1A2, no reveló cambios en la farmacocinética de ambos fármacos. Basado en datos in vitro, ropinirol tiene un bajo potencial de inhibir citocromo P450 a dosis terapéuticas. Por lo tanto, es poco probable que ropinirol pueda afectar la farmacocinética de otros medicamentes a través del mecanismo del citocromo P450.
Se han observado incrementos en las concentraciones plasmáticas de ropinirol en pacientes tratados con altas dosis de estrógenos. En pacientes que estaban recibiendo una Terapia Hormonal de Reemplazo (THR), se debe iniciar el tratamiento con ropinirol de manera normal. Sin embargo, si se retira la THR o se introduce durante el tratamiento con ropinirol, se podría requerir un ajuste en la dosificación, de acuerdo con la respuesta clínica.
Se sabe que el cigarrillo induce el metabolismo por CYP1A2, por lo tanto si los pacientes dejan o comienzan a fumar durante el tratamiento con ropinirol, pueden requerirse ajustes de la dosis.
En pacientes tratados con la combinación de antagonistas de la vitamina K y ropinirol, se han reportado casos de RIN desbalanceado. Se justifica un aumento de la vigilancia clínica y biológica (RIN).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

Toxicidad reproductiva

La administración de ropinirol a ratas preñadas a dosis maternales tóxicas resultó en una disminución el peso corporal fetal a 60 mg/kg/día (aproximadamente el doble del ABC a la dosis máxima en humanos en enfermedad de Parkinson y 15 veces en Síndrome de Piernas Inquietas), incremento de la muerte fetal a 90 mg/kg/día (aproximadamente tres veces el ABC a la dosis máxima en humanos en enfermedad de Parkinson y 25 veces en Síndrome de Piernas Inquietas) y malformaciones digitales a 150 mg/kg/día (aproximadamente cinco veces el ABC a la dosis máxima en humanos en enfermedad de Parkinson y 40 veces en Síndrome de Piernas Inquietas). No hubo efectos teratogénicos en ratas a 120 mg/kg/día (aproximadamente cuatro veces el ABC de la dosis máxima en humanos en enfermedad de Parkinson y 30 veces en Síndrome de Piernas Inquietas) y no indicaron un efecto sobre el desarrollo en conejos.

Toxicología

El perfil toxicológico está determinado principalmente por la actividad farmacológica de:cambios de comportamiento, hipoprolactinemia, disminución de la presión sanguínea y latido cardíaco, ptosis y salivación. Sólo en las ratas albinas, se observó degeneración en la retina en un estudio a largo plazo a la dosis más alta (50 mg/kg/día), y fue probablemente asociado con una exposición incrementada a la luz.

Genotoxicidad

No se observó genotoxicidad en un grupo de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidad

Se han realizado estudios de dos años en ratón y rata con dosis de hasta 50 mg/kg/día. El estudio en ratón no reveló ningún efecto carcinogénico. En la rata, las únicas lesiones relacionadas con la dosis fueron la hiperplasia de célula de Leydig/adenoma en los ensayos resultantes del efecto hipoprolactinémico del ropinirol. Estas lesiones son consideradas un fenómeno específico de la especie y no constituyen un riesgo en lo que respecta al empleo clínico del ropinirol.

Farmacología de seguridad

Estudios in vitro han demostrado que ropinirol inhibe las corrientes mediadas por hERG.
La CI_{50} es cinco veces mayor que la concentración plasmática esperada en pacientes tratados a la dosis recomendada más alta (24 mg/día en enfermedad de Parkinson y 4 mg/día en Síndrome de Piernas Inquietas), ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas**.

Embarazo y lactancia:

Embarazo

No hay datos adecuados del uso de ropinirol en mujeres embarazadas.
Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**). Como se desconoce el riesgo potencial en humanos, se recomienda que no se use ropinirol durante el embarazo a menos que el potencial beneficio para la paciente sobrepese el potencial riego para el feto.

Lactancia

El ropinirol no debe administrarse a mujeres amamantando ya que podría inhibir la ~~lactación~~ lactancia.

Efectos sobre la habilidad para conducir y manejar maquinarias:

A los pacientes tratados con ropinirol y que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino se les debe informar de absetenerse de manejar o realizar actividades donde una alteración del estado de alerta puede poner al paciente o a otros en riesgo de daños serios o muerte (por ejemplo manejar maquinarias) hasta que tales episodios recurrentes y somnolencia se hayan resuelto (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 30 MESA DE ENTRADAS

REACCIONES ADVERSAS:
Las reacciones adversas listadas a continuación están clasificadas por sistema orgánico y por frecuencia. Debe notarse que estos efectos adversos fueron reportados en estudios clínicos como monoterapia o terapia en combinación con levodopa.
Las frecuencias son definidas como: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100, <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100), raramente (≥1/10.000, <1/1.000), muy raramente (<1/10.000), no conocido (no pueden estimarse de los datos disponibles).
Dentro de cada grupo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden de seriedad decreciente.

Síndrome de las piernas inquietas:
Las reacciones adversas mas frecuentemente observadas durante los estudios clínicos en pacientes con síndrome de las piernas inquietas, han sido las náuseas (aproximadamente el 30% de los pacientes). En general, las reacciones adversas han sido de intensidad leve a moderada y sucedieron al inicio del tratamiento o cuando se realizaron incrementos en la posología. Pocos pacientes debieron dejar los ensayos como consecuencia de las reacciones adversas.
En la **Tabla 2** se listan las reacciones adversas presentadas con una frecuencia igual o superior al 1% en relación al placebo, en estudios clínicos durante 12 semanas, o aquellas reportadas poco frecuentemente pero se sabe están asociadas con ropinirol.

Tabla 2. Reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos durante 12 semanas, en pacientes con síndrome de las piernas inquietas (Ropinirol: N=309; placebo: N=307).

Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes	Nerviosismo.
Poco frecuentes	Confusión.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Síncope, somnolencia, mareos (incluyendo vértigo).
Trastornos vasculares	
Poco frecuentes	Hiptensión postural, hipotensión.
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	Vómitos, náuseas.
Frecuentes	Dolor abdominal.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Frecuentes	Fatiga.

Tabla 3. Reacciones adversas del medicamento reportadas en otros estudios clínicos en el Síndrome de Piernas Inquietas.

Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	Alucinaciones.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Aceleración, rebote por la mañana temprano (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Manejo de los efectos adversos
La reducción de la dosis debe ser considerada si los pacientes experimentan efectos indeseables significativos. Si cesan las reacciones adversas, se puede instituir nuevamente una titulación gradual en ascenso. Si es necesario puede usarse medicamentos anti-nauseosos que no son antagonistas de la dopamina a nivel central, tales como domperidona.

Otra experiencia con ropinirol
Ropinirol está indicado también para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Las reacciones adversas reportadas en pacientes con enfermedad de Parkinson en monoterapia de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 21 MESA DE ENTRADAS

ropinirol y tratamiento concomitante a dosis de hasta 24 mg/día con una incidencia superior a placebo se describen a continuación.

Enfermedad de Parkinson:
Trastornos del sistema inmune
No conocido: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, rash, prurito).

Trastornos psiquiátricos
Frecuentes: Alucinaciones.
Poco frecuentes: Reacciones psicóticas (que no sean alucinaciones) incluyendo delirio, ideas delirantes, paranoia.

Trastornos del control de impulsos
En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos incluyendo **Requip®** pueden ocurrir juego patológico, libido incrementada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones y comer compulsivamente (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Uso en estudios de terapia concomitante:
Frecuentes: Confusión.

Trastornos del sistema nervioso
Muy frecuentes: Somnolencia.
Frecuentes: Mareos (incluyendo vértigo).
Poco frecuentes: Sueño de inicio repentino, somnolencia diurna excesiva.
Ropinirol ha sido asociado con somnolencia y poco frecuentemente con somnolencia diurna excesiva y episodios de sueño repentino.

Uso en estudios de monoterapia:
Muy frecuentes: Síncope.

Uso en estudios de terapia concomitante:
Muy frecuentes: Discinesia. En pacientes con enfermedad de Parkinson, pueden ocurrir discinesias durante el inicio de la titulación de ropinirol. En estudios clínicos se demostró que una reducción de la dosis de levodopa puede mejorar la discinesia (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Trastornos vasculares
Poco frecuentes: Hipotensión postural, hipotensión.
La hipotensión postural o hipotensión son raramente severas.

Trastornos gastrointestinales
Muy frecuentes: Náuseas.
Frecuentes: Acidez.

Uso en estudios de monoterapia:
Frecuentes: Vómitos, dolor abdominal.

Trastornos hepatobiliares
No conocido: Reacciones hepáticas, principalmente enzimas hepáticas elevadas.

Trastornos generales
Uso en estudios de monoterapia:
Frecuentes: Edema de piernas.

Información post-comercialización
Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, rash, prurito).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larraguc
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 32 MESA DE ENTRADAS

Se han reportado reacciones psicóticas (a excepción de alucinaciones) incluyendo delirio, ideas delirantes y paranoia.

Agresión* (frecuencia no conocida)
*Se ha asociado agresión con reacciones psicóticas así como síntomas compulsivos.

Trastornos de control de impulsos (frecuencia no conocida)
Juego patológico, libido incrementada, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones y comer compulsivamente pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos incluyendo ropinirol (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

En enfermedad de Parkinson, ropinirol se asoció con somnolencia y ha sido asociado poco frecuentemente (≥1/1.000 a <1/100) con somnolencia diurna excesiva y episodios de sueño repentino, sin embargo, en el Síndrome de Piernas Inquietas, este fenómeno es muy raro (<1/10.000).

Luego del tratamiento con ropinirol, se ha reportado poco frecuentemente (≥1/1.000 a <1/100) hipotensión postural o hipotensión raramente severas.

Se han reportado muy raros casos de reacciones hepáticas (<1/10.000), principalmente aumento de las enzimas hepáticas.

Reporte de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (011-4340-0866 ó www.anmat.gov.ar) y al Departamento Médico de GlaxoSmithKline Argentina S.A al 011-4725-8900.

SOBREDOSIFICACIÓN:
Los síntomas de sobredosis de ropinirol están relacionados a su actividad dopaminérgica. Estos síntomas deben ser aliviados mediante un tratamiento apropiado con antagonistas dopaminérgicos tales como neurolépticos o metoclopramida.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez al teléfono: (011) 4962-6666/2247 o del Hospital A. Posadas al teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente con otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:
Requip® 0,25 mg (Clorhidrato de Ropinirol) comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 12 y 126 unidades de administración oral.
Requip® 0,50 mg (Clorhidrato de Ropinirol) comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 21 y 42 unidades de administración oral.
Requip® 1,00 mg (Clorhidrato de Ropinirol) comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 21 y 42 unidades de administración oral.
Requip® 2,00 mg (Clorhidrato de Ropinirol) comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 21 y 42 unidades de administración oral.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CONSERVACIÓN:
Mantener en un lugar seco a temperatura inferior a 25°C protegido de la acción de la luz.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

Elaborado por: GlaxoSmithKline, Inglaterra/ Glaxo Wellcome S.A., España.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571

A.N.M.A.T. FOLIO 33 MESA DE ENTRADAS

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 46.356.

UK SmPC PD29Jan2013 RLS28Nov2013

Fecha de la última actualización: .../.../..... Disp. N° .....

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica
M.P. 15571