



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 5272

BUENOS AIRES, 01 JUL 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003775-15-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada REQUIP PD / ROPINIROL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, ROPINIROL 2 mg - 4 mg - 8 mg; aprobada por Certificado N° 54.867.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Rp.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

5272

Que a fojas 91 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada REQUIP PD / ROPINIROL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, ROPINIROL 2 mg - 4 mg - 8 mg, aprobada por Certificado Nº 54.867 y Disposición Nº 0197/09, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 15 a 44.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0197/09 los prospectos autorizados por las fojas 15 a 24, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

Rp.



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

5272

DISPOSICIÓN Nº

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.867 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003775-15-9

DISPOSICIÓN Nº

Jfs

5272

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5272**.....a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.867 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: REQUIP PD / ROPINIROL, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA, ROPINIROL 2 mg - 4 mg - 8 mg.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0197/09.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-016223-08-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4640/14.	Prospectos de fs. 15 a 44, corresponde desglosar de fs. 15 a 24.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

Rp.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

Autorización N° 54.867 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del
mes de... 07 JUL 2015

Expediente N° 1-0047-0000-003775-15-9

DISPOSICIÓN N° 5272

Jfs

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

120

5272



01 JUL 2015
PROYECTO DE PROSPECTO

REQUIP® PD 2 mg - 4 mg - 8 mg
ROPINIROL 2 mg - 4 mg - 8 mg
Comprimidos de liberación prolongada

Venta Bajo Receta

Elaborado en Inglaterra/ Industria Española

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada comprimido de liberación prolongada de **Requip® PD 2 mg** contiene:

Capa activa (media): Clorhidrato de Ropinirol (equivalente a 2 mg de Ropinirol) 2,28 mg; Estearato de magnesio 1,50 mg; Lactosa monohidratada 46,32 mg; Aceite de ricino hidrogenado 15,00 mg; Hipromelosa 61,50 mg; Sílice coloidal anhidro 0,90 mg; Maltodextrina 7,50 mg; Carmelosa sódica 15,00 mg.

Capa superior: Hipromelosa 62,83 mg; Dibehenato de glicerol 35,00 mg; Manitol 33,04 mg; Povidona K29-32 7,00 mg; Estearato de magnesio 1,40 mg; Sílice coloidal anhidro 0,56 mg; Óxido de hierro amarillo (E172) 0,17 mg.

Capa inferior: Hipromelosa 76,29 mg; Dibehenato de glicerol 42,50 mg; Manitol 40,12 mg; Povidona K29-32 8,50 mg; Estearato de magnesio 1,70 mg; Sílice coloidal anhidro 0,68 mg; Óxido de hierro amarillo (E172) 0,21 mg.

Recubrimiento: Opadry rosa OY-S-24900 13,80 mg.

Cada comprimido de liberación prolongada de **Requip® PD 4 mg** contiene:

Capa activa (media): Clorhidrato de Ropinirol (equivalente a 4 mg de Ropinirol) 4,56 mg; Estearato de magnesio 1,50 mg; Lactosa monohidratada 44,04 mg; Aceite de ricino hidrogenado 15,00 mg; Hipromelosa 61,50 mg; Sílice coloidal anhidro 0,90 mg; Maltodextrina 7,50 mg; Carmelosa sódica 15,00 mg.

Capa superior: Hipromelosa 62,83 mg; Dibehenato de glicerol 35,00 mg; Manitol 33,04 mg; Povidona K29-32 7,00 mg; Estearato de magnesio 1,40 mg; Sílice coloidal anhidro 0,56 mg; Óxido de hierro amarillo (E172) 0,17 mg.

Capa inferior: Hipromelosa 76,29 mg; Dibehenato de glicerol 42,50 mg; Manitol 40,12 mg; Povidona K29-32 8,50 mg; Estearato de magnesio 1,70 mg; Sílice coloidal anhidro 0,68 mg; Óxido de hierro amarillo (E172) 0,21 mg.

Recubrimiento: Opadry marrón claro OY-27207 13,80 mg.

Cada comprimido de liberación prolongada de **Requip® PD 8 mg** contiene:

Capa activa (media): Clorhidrato de Ropinirol (equivalente a 8 mg de Ropinirol) 9,12 mg; Estearato de magnesio 1,50 mg; Lactosa monohidratada 39,48 mg; Aceite de ricino hidrogenado 15,00 mg; Hipromelosa 61,50 mg; Sílice coloidal anhidro 0,90 mg; Maltodextrina 7,50 mg; Carmelosa sódica 15,00 mg.

Capa superior: Hipromelosa 62,83 mg; Dibehenato de glicerol 35,00 mg; Manitol 33,04 mg; Povidona K29-32 7,00 mg; Estearato de magnesio 1,40 mg; Sílice coloidal anhidro 0,56 mg; Óxido de hierro amarillo (E172) 0,17 mg.

Capa inferior: Hipromelosa 76,29 mg; Dibehenato de glicerol 42,50 mg; Manitol 40,12 mg; Povidona K29-32 8,50 mg; Estearato de magnesio 1,70 mg; Sílice coloidal anhidro 0,68 mg; Óxido de hierro amarillo (E172) 0,21 mg.

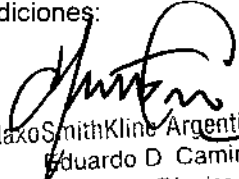
Recubrimiento: Opadry rojo 03B25227 13,80 mg.

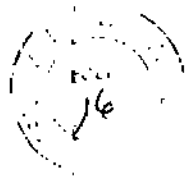
ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agonista dopaminérgico (código ATC: N04BC04).

INDICACIONES:

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson en las siguientes condiciones:


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



- Tratamiento inicial como monoterapia, para diferir la introducción de levodopa.
- En combinación con levodopa durante el curso de la enfermedad, cuando el efecto de la levodopa disminuye o se torna inconsistente, y aparecen fluctuaciones en el efecto terapéutico (fluctuaciones tipo "fin de dosis" o fluctuaciones "on-off").

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una notoria insuficiencia de la dopamina en el sistema nigro-estriatal. El ropinirol es un agonista dopaminérgico D2/D3 no ergolínic que alivia la deficiencia de dopamina estimulando los receptores dopaminérgicos estriatales.

El ropinirol actúa sobre el hipotálamo y la hipófisis inhibiendo la secreción de prolactina.

Eficacia clínica

En un estudio de 36 semanas, doble ciego, de tres periodos, cruzado, en monoterapia con un punto final primario de cambio desde un periodo basal en la escala UPDRS (del inglés - Unified Parkinson's Disease Rating Scale), se realizó la puntuación total motora en 161 pacientes con enfermedad de Parkinson en su etapa inicial. Un análisis de subgrupos de pacientes iniciados con un tratamiento de monoterapia con ropinirol de liberación inmediata y que cambiaron de un día para otro a la dosis equivalente más cercana de ropinirol de liberación prolongada, fue consistente con una eficacia similar del equivalente en mg por mg/dosis. La diferencia promedio ajustada entre los comprimidos de liberación prolongada de **Requip® PD** y los comprimidos recubiertos (liberación inmediata) de **Requip®** en el criterio de evaluación fue 0,7 puntos (IC del 95%: [-1,51; 0,10], p= 0,0842).

Luego del cambio de un día para otro a una dosis similar de la formulación de comprimidos alternativa, no se observó diferencia en el perfil de eventos adversos y menos del 3% de los pacientes requirieron un ajuste de la dosis (todos los ajustes en la posología fueron aumentos en un nivel de dosis. Ningún paciente requirió incremento de la dosis).

Un estudio en grupos paralelos, controlado con placebo, doble ciego, de 24 semanas de duración, de comprimidos de liberación prolongada en pacientes con enfermedad de Parkinson que no fueron controlados en forma óptima con levodopa, demostró una superioridad clínicamente relevante y estadísticamente significativa de la terapia adyuvante de ropinirol comprimidos de liberación prolongada sobre el placebo en el criterio de evaluación primario, el cambio respecto del estado inicial del período "off" mientras el paciente está despierto (diferencia ajustada promedio del tratamiento -1,7 horas (IC del 95%: [-2,34; -1,09], p<0,0001). Esto fue avalado por los criterios de eficacia secundaria del cambio respecto del estado inicial del período "on" total mientras el paciente está despierto (+1,7 horas (IC del 95%: [1,06; 2,33], p<0,0001) y del período "on" total mientras el paciente está despierto sin disquinesia molesta (+1,5 horas (IC del 95%: [0,85; 2,13], p<0,0001). Es importante detallar que no se observó indicio de un aumento respecto del estado inicial del período "on" con disquinesia molesta mientras el paciente está despierto, ya sea a partir de la tarjeta diaria de datos o de la calificación por puntos de UPDRS.

Estudio del efecto de ropinirol en la repolarización cardíaca

En un estudio exhaustivo del intervalo QT realizado en voluntarios sanos de sexo masculino y femenino que recibieron dosis de 0,5, 1, 2 y 4 mg de ropinirol en comprimidos recubiertos (de liberación inmediata) una vez al día, se observó un aumento en la duración del intervalo QT con la dosis de 1 mg de 3,46 milisegundos (estimación puntual) respecto del placebo. El límite superior del intervalo de confianza unilateral del 95% del mayor efecto medio fue menor a los 7,5 milisegundos. No se evaluó sistemáticamente el efecto de ropinirol con dosis altas.

Los datos clínicos disponibles del estudio exhaustivo del intervalo QT no indican un riesgo de prolongación del intervalo QT con dosis de ropinirol de hasta 4 mg/día. No puede descartarse un



riesgo de prolongación del intervalo QT ya que no se han llevado a cabo estudios exhaustivos del intervalo QT con dosis de hasta 24 mg/día.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción

La biodisponibilidad del ropinirol es de aproximadamente 50% (36%-57%). Luego de la administración oral de los comprimidos de liberación prolongada de ropinirol, las concentraciones plasmáticas aumentan lentamente, con un promedio de tiempo hasta la $C_{m\acute{a}x}$ entre 6 y 10 horas.

En un estudio en el estado estacionario de pacientes con enfermedad de Parkinson que recibían 12 mg de **Requip® PD** una vez al día, una comida de alto contenido graso aumentó la exposición sistémica de ropinirol, en un promedio del 20% el ABC (IC del 90% [1,12, 1,28]) y en un promedio del 44% la $C_{m\acute{a}x}$ (IC del 90% [1,34, 1,56]). El $T_{m\acute{a}x}$ se retrasó 3 horas. Sin embargo, en los estudios que establecieron la seguridad y eficacia de los comprimidos de liberación prolongada de ropinirol, los pacientes fueron instruidos para tomar la medicación del estudio sin considerar el consumo de alimentos.

La exposición sistémica al ropinirol es comparable para los comprimidos de liberación prolongada de ropinirol y los comprimidos recubiertos (liberación inmediata) de ropinirol en base a la misma dosis diaria.

Distribución

La unión de ropinirol a las proteínas plasmáticas es baja (10%-40%). Consistente con su alta lipofilia, ropinirol exhibe un extenso volumen de distribución (aprox. 7 l/kg).

Metabolismo

El ropinirol se depura principalmente por el metabolismo del CYP1A2 y sus metabolitos son mayormente excretados en la orina. El metabolito principal es al menos 100 veces menos potente que el ropinirol en los modelos animales de la función dopaminérgica.

Eliminación

El ropinirol se depura de la circulación sistémica con una vida media de eliminación de aproximadamente 6 horas. El aumento en la exposición sistémica ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC) al ropinirol es aproximadamente proporcional en todo el rango de dosis terapéutica. No se observa cambio en el clearance oral de ropinirol luego de una administración oral única o reiterada. Se ha observado una amplia variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos. Luego de la administración en estado estacionario de los comprimidos de liberación prolongada de ropinirol, la variabilidad interindividual para la $C_{m\acute{a}x}$ fue entre 30% y 55% y para el ABC fue entre 40% y 70%.

Poblaciones especiales de pacientes

Insuficiencia renal: en pacientes con enfermedad de Parkinson con insuficiencia renal leve a moderada no se observó ningún cambio en la farmacocinética del ropinirol.

En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal que reciben diálisis regularmente, el clearance oral de ropinirol se reduce en aproximadamente un 30%. El clearance oral de los metabolitos SKF-104557 y SKF-89124 también disminuyó aproximadamente un 80% y 60%, respectivamente. Por lo tanto, la dosis máxima recomendada está limitada a 18 mg/día en pacientes con enfermedad de Parkinson.

Datos de seguridad preclínica:

Toxicidad reproductiva

La administración de ropinirol a ratas preñadas en dosis tóxicas para la madre resultó en la reducción del peso corporal fetal a dosis de 60 mg/kg/día (aproximadamente 2 veces el ABC a la dosis máxima en los humanos), en el aumento de la mortalidad fetal a dosis de 90 mg/kg/día (aproximadamente 3 veces el ABC a la dosis máxima en los humanos) y en malformaciones digitales a dosis de 150 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces el ABC a la dosis máxima en los



humanos). No hubo efectos teratogénicos en la rata a 120 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces el ABC a la dosis máxima en los humanos) y no hay indicación de ningún efecto sobre el desarrollo en el conejo.

Toxicología general

El perfil toxicológico se determina principalmente por la actividad farmacológica de la droga (cambios en el comportamiento, hipoprolactinemia, disminución en la presión arterial y la frecuencia cardíaca, ptosis y salivación). En la rata albina solamente, se observó degeneración de la retina en un estudio a largo plazo con la dosis más alta (50 mg/kg/día), y se asoció probablemente con un aumento en la exposición a la luz.

Genotoxicidad

No se observó genotoxicidad en la batería usual de estudios *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidad

Se han realizado estudios de dos años de duración en ratones y ratas con dosis de hasta 50 mg/kg/día. El ratón no reveló efectos carcinogénicos. En la rata, las únicas lesiones relacionadas con la droga fueron hiperplasia de células de Leydig/ adenoma testicular como resultado del efecto hipoprolactinémico de ropinirol. Estas lesiones se consideran un fenómeno específico de la especie y no constituyen un peligro con respecto al uso clínico de ropinirol.

Farmacología de seguridad

Estudios *in vitro* han demostrado que ropinirol inhibe las corrientes mediadas por hERG. El IC₅₀ es 5 veces la concentración plasmática máxima prevista en pacientes tratados con la dosis máxima recomendada (24 mg/día) (ver **Propiedades farmacodinámicas**).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Uso oral.

Se recomienda la titulación de la dosis individual en función de la eficacia y tolerabilidad. Los comprimidos de liberación prolongada de **Requip® PD** deben tomarse una vez por día, a la misma hora cada día. Los comprimidos de **Requip® PD** deben tragarse enteros y no deben masticarse, triturarse o dividirse.

Pueden administrarse con o sin alimentos. Una comida con alto contenido graso puede duplicar el ABC y C_{máx} en algunas personas (Ver **Propiedades farmacocinéticas**).

Adultos

Titulación inicial

La dosis inicial de los comprimidos de liberación prolongada de ropinirol es de 2 mg una vez por día durante la primera semana; ésta debe aumentarse a 4 mg una vez por día a partir de la segunda semana de tratamiento. Una respuesta terapéutica puede ser observada a una dosis de 4 mg una vez por día de **Requip® PD** (comprimidos de liberación prolongada de ropinirol).

Los pacientes que comienzan el tratamiento con una dosis de 2 mg/día de comprimidos de liberación prolongada de ropinirol y experimentan efectos adversos que no pueden tolerar, pueden beneficiarse al cambiar al tratamiento con ropinirol comprimidos recubiertos (liberación inmediata) a una dosis diaria inferior, dividida en tres dosis iguales.

Régimen terapéutico

Debe mantenerse a los pacientes con la dosis más baja de **Requip® PD** que logre el control de los síntomas.

Si no se logra control suficiente de los síntomas, o se mantienen a una dosis de 4 mg una vez por día de **Requip® PD**, la dosis diaria puede aumentarse a razón de 2 mg por semana o en intervalos más extensos hasta una dosis de 8 mg por día de ropinirol comprimidos de liberación prolongada.

Si aún no se alcanza o se mantiene el suficiente control de los síntomas con una dosis de 8 mg por día de **Requip® PD**, la dosis diaria puede incrementarse de 2 mg a 4 mg cada 2 semanas o en intervalos más extensos. La dosis diaria máxima de **Requip® PD** es de 24 mg.

Se recomienda prescribir a los pacientes la cantidad mínima de comprimidos de **Requip® PD** que sean necesarios para lograr la dosis requerida utilizando las concentraciones más altas disponibles de **Requip® PD**.

Cuando los comprimidos de **Requip® PD** se administran en combinación con levodopa, puede ser posible reducir gradualmente la dosis de levodopa, dependiendo de la respuesta clínica. En los estudios clínicos, la dosis de levodopa se redujo gradualmente en aproximadamente un 30% en pacientes que recibieron los comprimidos de liberación prolongada de **Requip® PD** en forma concurrente. En pacientes en estadios avanzados de la enfermedad de Parkinson que reciben tratamiento combinado con levodopa, pueden ocurrir casos de disquinesia durante la titulación inicial de los comprimidos de liberación prolongada de **Requip® PD**. Se ha observado en estudios clínicos que la reducción de la dosis de levodopa puede mejorar la disquinesia (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Cuando se cambia el tratamiento de otro agonista dopaminérgico al ropinirol, deberán seguirse las recomendaciones del fabricante referentes a la suspensión del tratamiento, antes de iniciar el tratamiento con ropinirol.

Como sucede con otros agonistas dopaminérgicos, es necesario discontinuar el tratamiento de ropinirol en forma gradual, disminuyendo la dosis diaria durante un periodo de una semana.

Cambio de Requip® (comprimidos recubiertos de liberación inmediata) a Requip® PD (comprimidos de liberación prolongada):

Los pacientes pueden ser cambiados de un día para otro de Requip® (comprimidos recubiertos de liberación inmediata) a **Requip® PD** (comprimidos de liberación prolongada).

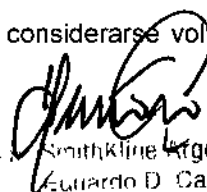
La dosis de **Requip® PD** debe basarse en la dosis diaria total de Requip® que el paciente estaba tomando. La siguiente tabla muestra la dosis recomendada de **Requip® PD** comprimidos de liberación prolongada para los pacientes que cambian de Requip® comprimidos recubiertos de liberación inmediata. Si un paciente está recibiendo una dosis diaria total de comprimidos de liberación inmediata de ropinirol diferente de la prescrita habitualmente, según se indica en la tabla, se lo debe cambiar a la dosis más próxima disponible de comprimidos de liberación prolongada de ropinirol, de acuerdo con lo indicado en la tabla:

REQUIP® (comprimidos recubiertos de liberación inmediata) Dosis diaria total (mg)	REQUIP® PD (comprimidos de liberación prolongada) Dosis diaria total (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

Luego de cambiar al tratamiento con **Requip® PD** comprimidos de liberación prolongada, la dosis puede ajustarse dependiendo de la respuesta terapéutica (Ver Titulación inicial y Régimen terapéutico).

Interrupción de la dosis o discontinuación

Si se interrumpe el tratamiento durante uno o más días, debe considerarse volver a iniciarlo titulando con comprimidos de ropinirol de liberación inmediata.


SmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



Si es necesario discontinuar el tratamiento con ropinirol, debe hacerse en forma gradual, reduciendo la dosis diaria durante un período de una semana.

Insuficiencia renal

En pacientes con Parkinson con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina entre 30 y 50 ml/min) no se observó cambio en el clearance del ropinirol, indicando que no es necesario realizar ajuste de la dosis en esta población.

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: la dosis inicial recomendada de **Requip® PD** es de 2 mg una vez al día. Los sucesivos 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 requiere dosis suplementarias luego de la diálisis.

No se ha estudiado el uso de ropinirol en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) sin diálisis regular.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado el uso de ropinirol en pacientes con insuficiencia hepática. No se recomienda la administración de **Requip® PD** a estos pacientes.

Ancianos

El clearance de ropinirol disminuye aproximadamente un 15% en pacientes de 65 años o más. Si bien no es necesario realizar un ajuste en la dosis, la dosis de **Requip® PD** deberá ajustarse en forma individual, monitorizando cuidadosamente la tolerabilidad, hasta alcanzar la respuesta clínica óptima. En pacientes de 75 años o más, puede considerarse un ajuste más lento durante el inicio del tratamiento.

Niños y adolescentes

Requip® PD no está recomendado para uso en niños ni adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

CONTRAINDICACIONES:

- *Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- *Insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min) sin hemodiálisis regular.
- *Insuficiencia hepática.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

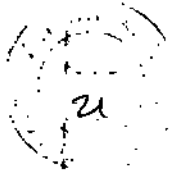
Debido al riesgo de hipotensión, se recomienda el control de la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento, en pacientes con enfermedad cardiovascular severa (en particular insuficiencia coronaria).

Los pacientes con trastornos psicóticos serios, o antecedentes de estos trastornos, no deben tratarse con agonistas dopaminérgicos a menos que los potenciales beneficios superen los riesgos (ver **Interacciones medicamentosas**).

Trastornos en el control de los impulsos

Los pacientes deben ser monitoreados regularmente por el desarrollo de trastornos en el control de los impulsos. Los pacientes y las personas que los cuidan deben ser advertidos que pueden ocurrir síntomas conductuales de trastornos en control de los impulsos incluyendo juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, compulsión hacia el gasto y la compra, atracones de comida y compulsión por la comida en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos, incluyendo **Requip® PD**. Si se desarrollan estos síntomas, debe considerarse la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento. Aquellos trastornos fueron informados especialmente con dosis altas y generalmente fueron reversibles con la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento. En algunos casos estuvieron presentes otros





factores de riesgo como antecedentes de comportamientos compulsivos (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Ropinirol ha sido asociado con somnolencia y episodios de sueño repentino, particularmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. El sueño repentino durante las actividades diarias, en algunos casos sin signos de alerta o advertencia, ha sido informado con poca frecuencia. Debe informarse de esto a los pacientes y aconsejarles que tengan cuidado al conducir vehículos u operar máquinas durante el tratamiento con ropinirol. Los pacientes que han experimentado somnolencia y/o un episodio de sueño repentino deben abstenerse de conducir vehículos u operar máquinas. Puede considerarse una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

Requip® PD está diseñado para liberar medicación durante un período de 24 horas. Si ocurre tránsito gastrointestinal rápido, existe el riesgo de no completar la liberación del medicamento, y de que pase medicación residual a las heces.

Este producto medicinal también contiene lactosa. Los pacientes con trastornos poco frecuentes de intolerancia hereditaria a la galactosa, la deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Interacciones medicamentosas:

No hay interacción farmacocinética entre ropinirol y levodopa o domperidona que pudiera necesitar un ajuste de dosis de estos productos medicinales. Los neurolépticos y otros antagonistas dopaminérgicos centralmente activos, tales como sulpirida o metoclopramida, pueden reducir la efectividad de ropinirol y por consiguiente, debe evitarse el uso concomitante de estos productos medicinales.

El ropinirol se metaboliza principalmente a través de la isoenzima CYP1A2 del citocromo P₄₅₀. Un estudio de farmacocinética (con una dosis de comprimidos recubiertos de liberación inmediata de ropinirol de 2 mg, tres veces por día) en pacientes con enfermedad de Parkinson, reveló que la ciprofloxacina aumenta la C_{máx} y el ABC del ropinirol en un 60% y 84% respectivamente, con un riesgo potencial de eventos adversos. Por consiguiente, en pacientes que ya reciben ropinirol, la dosis de ropinirol puede requerir ajuste cuando se introducen o se interrumpen productos medicinales conocidos por inhibir el CYP1A2, por ej.: Ciprofloxacina, enoxacina, cimetidina o fluvoxamina.

Un estudio de interacción farmacocinética en pacientes con enfermedad de Parkinson entre ropinirol (con una dosis de comprimidos recubiertos de liberación inmediata de ropinirol de 2 mg, tres veces por día) y teofilina, un sustrato del CYP1A2, no reveló cambios en la farmacocinética de ropinirol o teofilina.

Se ha observado un aumento en las concentraciones plasmáticas de ropinirol en pacientes tratados con altas dosis de estrógenos. En pacientes que ya reciben terapia de reemplazo hormonal (TRH), el tratamiento con ropinirol debe iniciarse del modo normal. Sin embargo, puede ser necesario ajustar la dosis de ropinirol, de acuerdo con la respuesta clínica, si el TRH se interrumpe o se introduce durante el tratamiento con ropinirol.

Se sabe que el fumar induce el metabolismo del CYP1A2, por consiguiente si los pacientes dejan de fumar o comienzan a hacerlo durante el tratamiento con ropinirol, puede requerirse un ajuste de la dosis.

Embarazo y lactancia:

No hay información adecuada acerca del uso de ropinirol en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva (Ver **Datos de seguridad preclínica**). Como se desconoce el riesgo potencial para los humanos, se recomienda no

7



utilizar ropinirol durante el embarazo, a menos que el potencial beneficio para el paciente supere el potencial riesgo para el feto.

Ropinirol no debe usarse en mujeres que amamantan, ya que puede inhibir la lactancia.

No se disponen de datos de fertilidad en humanos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas:

Ropinirol puede tener un grave efecto sobre la habilidad para manejar y usar máquinas.

Los pacientes tratados con ropinirol que presentan somnolencia y/o episodios de sueño repentino deben estar informados de abstenerse de conducir vehículos o realizar actividades en las cuales la falta de alerta pueda ponerlos a ellos y a otros en riesgo de lesiones graves o muerte (por ejemplo el uso de máquinas), hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia se hayan resuelto (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas se clasifican a continuación por sistema orgánico y frecuencia. Las frecuencias se definen 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), desconocido (no puede ser estimado a partir de la información disponible).

Durante los estudios clínicos, las reacciones adversas más comúnmente reportadas para los comprimidos de liberación prolongada de ropinirol fueron durante la monoterapia y disquinesia durante la terapia conjunta con levodopa.

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante los estudios clínicos con **Requip® PD** hasta 24 mg/día.

Reacciones adversas medicamentosas informadas en estudios clínicos en la enfermedad de Parkinson con dosis de Requip® PD de hasta 24 mg/día.

	En monoterapia	En asociación
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Frecuentes	Alucinaciones.	Alucinaciones.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Muy frecuentes	Somnolencia.	Disquinesia. En pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, puede ocurrir disquinesia durante la titulación inicial con ropinirol. En estudios clínicos se observó que una reducción en la levodopa puede disminuir la disquinesia (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN).
Frecuentes	Mareos (incluyendo vértigo).	Somnolencia, mareos (incluyendo vértigo).
<i>Trastornos vasculares</i>		
Frecuentes		Hipotensión ortostática, hipotensión.
Poco frecuentes	Hipotensión ortostática, hipotensión.	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Muy frecuentes	Náuseas.	

Frecuentes	Constipación.	Náuseas, constipación.
<i>Trastornos generales y del sitio de administración</i>		
Frecuentes	Edemas periféricos.	Edemas periféricos.

Además de las reacciones adversas citadas anteriormente, se han informado los siguientes eventos con Requip® comprimidos recubiertos de liberación inmediata en pacientes con enfermedad de Parkinson durante los estudios clínicos (con dosis de hasta 24 mg/día) y/o de los informes de poscomercialización.

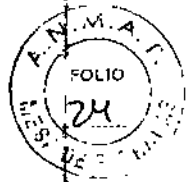
	Uso en monoterapia	En asociación
<i>Trastornos del sistema inmune</i>		
Desconocido	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, rash, prurito).	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Frecuentes		Confusión.
Poco frecuentes	Reacciones psicóticas (distintas a las alucinaciones) que incluyen delirio, alucinación, paranoia.	Reacciones psicóticas (distintas a las alucinaciones) que incluyen delirio, alucinación, paranoia.
Desconocido	Agresión *	
*La agresión se ha asociado con reacciones psicóticas así como también síntomas compulsivos.		
Desconocido	Trastornos del control de los impulsos incluyendo juego patológico, compras compulsivas, atracones de comida e hipersexualidad y aumento de la libido, han sido informados en los informes de poscomercialización (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Muy frecuentes	Síncope.	Somnolencia.
Poco frecuentes	Sueño repentino, somnolencia diurna excesiva.	Sueño repentino, somnolencia diurna excesiva.
	Ropinirol se asocia con somnolencia y se ha asociado, poco frecuentemente, con somnolencia diurna excesiva y episodios de sueño repentino.	
<i>Trastornos vasculares</i>		
Poco frecuentes	Hipotensión ortostática o Hipotensión es raramente grave.	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Muy frecuentes		Náuseas.
Frecuentes	Vómitos, pirosis, dolor abdominal.	Pirosis.
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
Desconocido	Reacciones hepáticas, principalmente aumento de enzimas hepáticas.	
<i>Trastornos generales y del sitio de administración</i>		
Frecuentes	Edema en miembros inferiores.	

Trastornos en el control de los impulsos

Puede ocurrir en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos incluyendo Requip® PD, juego patológico, incremento de la libido, hipersexualidad, compulsión al gasto o a las compras, atracones de comida y compulsión por la comida (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Notificación de sospecha de reacciones adversas

51272



La notificación de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Esta permite el seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de reacciones adversas.

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

SOBREDOSIFICACIÓN:

Los síntomas de sobredosis de ropinirol están relacionados con su actividad dopaminérgica. Estos síntomas pueden aliviarse con el 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® PD: Envases conteniendo 35 comprimidos de liberación prolongada (14 x 2 mg, 14 x 4 mg, 7 x 8 mg).

Requip® PD 2 mg: Envases conteniendo 21, 28, 42 y 84 comprimidos de liberación prolongada.

Requip® PD 4 mg: Envases conteniendo 28 y 84 comprimidos de liberación prolongada.

Requip® PD 8 mg: Envases conteniendo 28 y 84 comprimidos de liberación prolongada.

CONSERVACIÓN:

Requip PD 4 y 8 mg: Conservar a temperatura ambiente inferior a 25 °C. Conservar en el envase original protegido de la luz.

Requip PD 2 mg: Conservar a temperatura inferior a 25 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 54.867.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

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

Acondicionado por: GlaxoSmithKline, Inglaterra o Catalent UK Packaging Limited, Inglaterra o GlaxoSmithKline, Argentina.

Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

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

SmPC UK – 13 de Marzo 2014

Fecha de última revisión:/...../..... Disp. N°

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado