



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1356-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 30 de Octubre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-000313-18-9

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000313-18-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SMITHKLINE BEECHAM PHARMACEUTICALS representada en la Argentina por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: REQUIP / ROPINIROL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROPINIROL 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 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 N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-39565141-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-2018-39564973-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: REQUIP / ROPINIROL, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, ROPINIROL 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg y 5 mg, propiedad de la firma SMITHKLINE BEECHAM PHARMACEUTICALS representada en la Argentina por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 46.356, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifiqúese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-000313-18-9

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2018.10.30 10:33:56 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO

SubAdministrador

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología

Médica

Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117584
Date: 2018.10.30 10:34:04 -0300



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

REQUIP

ROPINIROL 0,25 mg – 0,5 mg – 1 mg – 2 mg – 5 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Lea la totalidad de este prospecto cuidadosamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Usted puede necesitar leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna otra pregunta, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solamente para usted. No debe dárselo a otras personas. Puede perjudicarles, aun cuando sus síntomas de enfermedad sean los mismos que los suyos.
- Si experimenta algún evento adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier evento adverso posible no listado en este prospecto. (Ver sección 4).

Contenido del prospecto:

1. Qué es REQUIP y para qué se usa
2. Qué necesita saber antes de tomar REQUIP
3. Cómo tomar REQUIP
4. Posibles reacciones adversas
5. Cómo conservar REQUIP
6. Contenido del envase y otra información

1. Qué es REQUIP y para qué se usa

El principio activo de REQUIP es ropinirol, que pertenece a un grupo de medicamentos denominados **agonistas de la dopamina**. Los agonistas de la dopamina actúan en el cerebro de modo similar a una sustancia natural que se llama dopamina.

REQUIP se usa para tratar la enfermedad de Parkinson y los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas de moderado a severo.

Las personas con enfermedad de Parkinson presentan niveles bajos de dopamina en algunas partes del cerebro. Ropinirol tiene efectos similares a los de la dopamina natural, de modo que ayuda a reducir los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

El Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) también se denomina síndrome de Ekbom. Las personas que padecen el síndrome de piernas inquietas sienten un deseo irresistible por mover las piernas y, en ocasiones, los brazos y otras partes del cuerpo. En general, tienen sensaciones



desagradables en las extremidades — a veces descriptas como “hormigueo” o “burbujeo” — que pueden comenzar en cuanto se sientan o se recuestan y que se alivian sólo con el movimiento. Por eso, a menudo les cuesta sentarse quietos y, en especial, dormir.

REQUIP alivia las sensaciones desagradables y así reduce el deseo de mover las piernas y otros miembros.

2. Qué necesita saber antes de tomar REQUIP

No debe tomar REQUIP en los siguientes casos:

- Si usted es **alérgico** a ropinirol o a cualquiera de los otros componentes de este medicamento (mencionados en la Sección 6).
- Si tiene una **enfermedad renal severa**.
- Si tiene alguna **enfermedad hepática**.

Consulte a su médico si cree que presenta alguna de estas situaciones.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar REQUIP en los siguientes casos:

- Si está **embarazada** o si cree que puede estar embarazada.
- Si está **amamantando**.
- Si tiene **menos de 18 años**.
- Si presenta una **molestia cardíaca seria**.
- Si tiene algún **trastorno mental serio**.
- Si ha presentado alguna conducta **impulsiva y/o comportamiento anormal** (como una necesidad excesiva de apostar dinero en el juego o una conducta sexual excesiva).
- Si tiene intolerancia a algunos azúcares (por ejemplo, lactosa).

Consulte a su médico si experimenta síntomas tales como, **depresión, apatía, ansiedad, falta de energía, sudoración o dolor** luego de dejar de tomar o reducir su tratamiento con REQUIP. Si los problemas persisten por más de un par de semanas, su médico puede necesitar ajustar su dosis.

Consulte a su médico si usted o su familia/cuidador advierten que está desarrollando impulsos o deseos de comportarse de modo inusual para usted y no puede resistir el impulso, las ganas o la tentación de realizar determinadas actividades que podrían causarle un daño a usted o a los demás. Esto se denomina trastorno del control de los impulsos, que puede incluir conductas como la adicción al juego, comer o gastar en forma excesiva y tener un



impulso sexual anormal alto o un aumento de los pensamientos o de los sentimientos sexuales. Tal vez su médico deba ajustar o suspender su dosis.

Consulte a su médico si cree identificarse con alguno de estos casos. Su médico puede decidir que REQUIP no es adecuado para usted o que usted precisa realizarse otros chequeos mientras recibe este medicamento.

Niños

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.

Otros medicamentos y REQUIP

Consulte a su médico o farmacéutico si toma, si ha tomado recientemente o si podría tomar algún otro medicamento, incluso algún remedio a base de hierbas o medicamentos que haya comprado sin receta. Recuerde consultar a su médico o farmacéutico si empieza a tomar un medicamento nuevo mientras toma REQUIP.

Algunos medicamentos pueden influir en la acción de REQUIP o generar más probabilidades de que usted presente reacciones adversas. REQUIP también puede afectar el modo de acción de algunos otros medicamentos.

Dichos medicamentos incluyen los siguientes:

- El **antidepresivo fluvoxamina**.
- La **TRH** (terapia de reemplazo hormonal).
- Los **antibióticos ciprofloxacina o enoxacina**.
- Medicamentos para otros **problemas mentales**, por ejemplo, sulpirida.
- **Metoclopramida**, que se usa para tratar las **náuseas** y la **acidez**.
- **Cimetidina**, que se usa en el **tratamiento de las úlceras estomacales**.
- Cualquier otro medicamento que bloquee la acción de la dopamina en el cerebro.
- Cualquier otro **medicamento para la enfermedad de Parkinson**.

Converse con su médico si toma o si ha tomado recientemente alguno de los medicamentos mencionados.

Recuerde consultar a su médico si empieza a tomar algún otro medicamento mientras toma REQUIP.

Deberá realizarse análisis de sangre adicionales si recibe estos medicamentos junto con REQUIP:

- Antagonistas de la vitamina K (se usa para reducir la coagulación de la sangre), como warfarina.



REQUIP con comidas y bebidas

Si toma REQUIP con las comidas, puede tener menos probabilidad de tener náuseas o vómitos. Por eso, si puede, es mejor tomarlo con las comidas.

Embarazo y lactancia

No se recomienda tomar REQUIP si está embarazada, a menos que su médico le aconseje que el beneficio de tomar REQUIP es mayor que el riesgo para el feto. **No se recomienda tomar REQUIP si está amamantando**, ya que puede afectar la producción de leche.

Si usted está embarazada o amamantando, cree que puede estar embarazada o planea tener un bebé, **consulte a su médico** antes de tomar este medicamento.

Puede que el médico le aconseje dejar de tomar REQUIP.

Conducir y usar máquinas

REQUIP puede provocar somnolencia. **Puede causar mucho sueño**, y en ocasiones, la persona **se duerme repentinamente sin notarlo**.

REQUIP puede causar alucinaciones (ver, escuchar o sentir cosas que no están ahí). Si se ve afectado, no conduzca ni opere máquinas.

Si usted pudiera verse afectado, **no conduzca, no opere máquinas** y **no** se exponga a situaciones en las que sentir sueño o quedarse dormido podrían ponerlo a usted (o a otros) en riesgo de padecer una lesión seria o morir. No participe en estas actividades hasta estar seguro de no verse afectado.

Converse con su médico si esto le causa problemas.

REQUIP contiene lactosa

Los comprimidos de REQUIP contienen una pequeña cantidad de un azúcar que se denomina lactosa. Si usted presenta intolerancia a la lactosa o a algún otro azúcar, consulte a su médico para que le aconseje antes de tomar REQUIP.

El cigarrillo y REQUIP

Converse con su médico si empieza a fumar o si deja de fumar mientras está tomando REQUIP. Puede que el médico deba ajustar la dosis.

Si los síntomas se agravan

Algunas personas que toman REQUIP notan que los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas se agravan; por ejemplo, los síntomas pueden comenzar antes de lo habitual, ser más intensos, afectar otros miembros que antes no estaban implicados, como los brazos, o repetirse a la mañana temprano.



Consulte a su médico lo antes posible si presenta alguno de estos síntomas.

3. Cómo tomar REQUIP

Tome siempre este medicamento exactamente como se lo indicó el médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

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.

Enfermedad de Parkinson

Usted puede recibir REQUIP solo para tratar los síntomas de su enfermedad de Parkinson, o puede recibir REQUIP además de otro medicamento llamado L-dopa (también denominado levodopa).

Si usted toma L-dopa, puede presentar algunos movimientos incontrolables (disquinesias) cuando empiece a tomar REQUIP. Dígame a su médico si esto sucede, ya que tal vez deba ajustar la dosis de los medicamentos que usted toma.

Consulte a su médico si usted o su familia advierten en usted conductas inusuales (como impulsos inusuales por jugar o aumento del deseo y/o de las conductas sexuales) mientras toma REQUIP. Puede que el médico deba ajustar o suspender la dosis.

¿Cuánto REQUIP tendrá que tomar?

Puede llevar un tiempo averiguar cuál es la mejor dosis de REQUIP para usted.

La dosis inicial recomendada es de 0,25 mg de ropinirol tres veces al día durante la primera semana. Luego, su médico puede incrementar la dosis cada semana durante las tres semanas siguientes. Después, el médico puede aumentar gradualmente la dosis hasta alcanzar la mejor dosis para usted. Lo habitual es de 1 mg a 3 mg tres veces por día (lo que equivale a una dosis diaria total de 3 mg a 9 mg). Si sus síntomas de la enfermedad de Parkinson no mejoran lo suficiente, su médico puede decidir aumentar gradualmente la dosis un poco más.

Algunas personas toman hasta 8 mg de REQUIP tres veces al día (24 mg diarios en total).

Si además toma otros medicamentos contra la enfermedad de Parkinson, el médico puede aconsejarle reducir gradualmente la dosis del otro medicamento.

No tome más REQUIP del que su médico le haya recomendado.

Puede que REQUIP demore algunas semanas en hacer efecto.

Cómo tomar la dosis de REQUIP

Tome REQUIP tres veces al día.



Trague el comprimido de REQUIP con un vaso con agua. Es mejor tomar REQUIP con las comidas, dado que puede haber menos probabilidad de que sienta náuseas.

Síndrome de Piernas Inquietas

¿Cuánto REQUIP tendrá que tomar?

Puede llevar un tiempo averiguar cuál es la mejor dosis de REQUIP para usted.

La dosis inicial recomendada es de 0,25 mg una vez al día. Al cabo de dos días, es probable que su médico incremente la dosis a 0,5 mg por día durante el resto de la semana. Después, el médico puede aumentar gradualmente la dosis en las tres semanas siguientes hasta alcanzar una dosis diaria de 2 mg.

Si con la dosis diaria de 2 mg no se consigue una mejora suficiente de sus síntomas del SPI, su médico puede decidir aumentar gradualmente la dosis un poco más hasta un máximo de 4 mg por día. Después de haber estado tomando REQUIP durante tres meses, su médico puede ajustar la dosis o aconsejarle que deje de tomar el medicamento.

Si siente que los efectos de REQUIP son demasiado potentes o demasiado débiles, consulte a su médico. **No tome más REQUIP del que le haya recomendado su médico.**

Continúe tomando REQUIP según se lo indique su médico, aunque no se sienta mejor. Puede que REQUIP tarde algunas semanas en hacer efecto.

Cómo tomar la dosis de REQUIP

Tomé los comprimidos de Requip una vez al día.

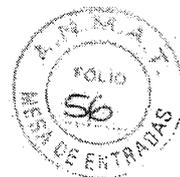
Trague el comprimido con un vaso de agua.

Puede tomar REQUIP con o sin comidas. Si lo toma con las comidas, puede haber menos probabilidad de que sienta náuseas.

En general, REQUIP se toma antes de ir a dormir, pero puede tomarlo hasta 3 horas antes de acostarse.

Si toma más REQUIP del que debe

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. Si es posible, muestre el envase de REQUIP.



Una persona que presenta una sobredosis con REQUIP puede tener alguno de los siguientes síntomas: sentirse mal (náuseas), descompostura (vómitos), mareos (sensación de estar girando), somnolencia, cansancio físico o mental, desmayos, alucinaciones.

Si olvida tomar REQUIP

No tome un comprimido adicional o una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Basta con tomar la dosis siguiente al horario habitual.

Si omitió tomar REQUIP por más de algunos días, consulte a su médico para saber cómo empezar a tomarlo de nuevo.

Si deja de tomar REQUIP

No deje de tomar REQUIP sin asesoramiento.

Tome REQUIP el tiempo que su médico recomiende. No deje de tomarlo, a menos que se lo indique su médico.

Si usted deja de tomar REQUIP de repente, los síntomas de su enfermedad de Parkinson o de Síndrome de Piernas Inquietas pueden agravarse mucho de manera rápida.

Dejarlo de manera repentina puede provocar una patología médica llamada síndrome neuroléptico maligno, lo cual puede representar un riesgo importante para la salud. Entre los síntomas, se encuentran la aquinesia (pérdida del movimiento muscular), rigidez muscular, fiebre, presión arterial inestable, taquicardia (aumento de la frecuencia cardíaca), confusión, disminución del nivel de conciencia (por ejemplo, coma).

Si necesita dejar de tomar REQUIP, su médico reducirá la dosis en forma gradual.

Si tiene otras dudas acerca del uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, éste puede presentar reacciones adversas, aunque no todos las manifiesten.

Es más probable que las reacciones adversas de REQUIP se presenten cuando se empieza a tomar o cuando se acaba de aumentar la dosis. Suelen ser leves y pueden volverse menos problemáticas un tiempo después de haber comenzado a tomar la dosis.

Si le preocupan las reacciones adversas, consulte a su médico. Esto incluye reacciones adversas que no se mencionan en este prospecto.

Enfermedad de Parkinson

Reacciones adversas muy frecuentes:

Pueden afectar a más de **1 de cada 10** personas:



- Desmayos.
- Somnolencia.
- Náuseas.

Reacciones adversas frecuentes:

Pueden afectar hasta **1 de cada 10** personas:

- Alucinaciones (percibir cosas que no son reales).
- Descompostura (vómitos).
- Mareos (sensación de que todo gira).
- Acidez.
- Dolor estomacal.
- Inflamación de piernas, pies o manos.

Reacciones adversas poco frecuentes:

Pueden afectar hasta **1 de cada 100** personas:

- Mareos o desmayos, en especial, al ponerse de pie repentinamente (se produce por un descenso de la presión arterial).
- Sentir mucho sueño durante el día (somnolencia extrema).
- Quedarse dormido de repente sin haber sentido sueño primero (episodios de sueño repentino).
- Problemas mentales, como delirio (confusión severa), ideas delirantes (ideas irracionales) o paranoia (sospechas irracionales).

Usted puede presentar las siguientes reacciones adversas:

- Incapacidad de resistir el impulso, la necesidad o la tentación de realizar una acción que podría ser nociva para usted o para los demás, que puede incluir:
 - Fuerte impulso de jugar compulsivamente pese a las serias consecuencias personales o familiares que esto puede acarrear.
 - Alteración o aumento del interés y de la conducta sexual que puede preocupar de manera significativa a usted o a los demás, por ejemplo, aumento del deseo sexual.
 - Comprar o gastar de manera excesiva e incontrolable.
 - Atracarse con comida (comer gran cantidad de comida en un período breve) o comer de manera compulsiva (comer más de lo habitual y más de lo necesario para satisfacer el hambre).



Consulte a su médico si presenta alguna de estas conductas; juntos analizarán la forma de controlar o de reducir los síntomas.

Reacciones adversas muy raras:

Pueden afectar hasta **1 de cada 10.000** personas.

- Cambios en la función hepática, que se conocen a través de los análisis de sangre.
- Reacciones alérgicas, como enrojecimiento, inflamación en la piel con prurito (urticaria), inflamación del rostro, los labios, la boca, la lengua o la garganta que puede causar dificultad para tragar o para respirar, erupción o prurito intenso.

Algunos pacientes pueden presentar las siguientes reacciones adversas (frecuencia desconocida: no puede calcularse a partir de los datos disponibles):

- Agresión.
- Uso excesivo de REQUIP (ansiar dosis altas de drogas dopaminérgicas superiores a las necesarias para controlar los síntomas motores, lo que se denomina síndrome de desregulación de la dopamina).
- Depresión, apatía, ansiedad, falta de energía, sudoración o dolor que puede ocurrir (denominado síndrome de abstinencia por agonistas dopaminérgicos) luego de detener o reducir su tratamiento con REQUIP.

Si usted toma REQUIP con L-dopa

Las personas que toman REQUIP con L-dopa pueden presentar otras reacciones adversas con el transcurso del tiempo:

- Los movimientos incontrolables (disquinesias) son una reacción adversa muy frecuente. En ese caso, consulte a su médico; ya que tal vez deba ajustar la dosis de los medicamentos que usted toma.
- La sensación de confusión es una reacción adversa frecuente.

Síndrome de Piernas Inquietas

Reacciones adversas muy frecuentes:

Pueden afectar a más de **1 de cada 10** personas

- Náuseas.
- Vómitos.

Reacciones adversas frecuentes:

Pueden afectar hasta **1 de cada 10** personas

- Nerviosismo.
- Desmayos.
- Somnolencia.



- Fatiga (cansancio físico o mental).
- Mareos (sensación de que todo gira).
- Dolor estomacal.
- Agravamiento del SPI (los síntomas pueden comenzar antes de lo habitual o ser más intensos, afectar otros miembros que antes no estaban implicados, como los brazos, o repetirse a la mañana temprano).
- Inflamación de piernas, pies o manos.

Reacciones adversas poco frecuentes:

Pueden afectar hasta **1 de cada 100** personas

- Confusión.
- Alucinaciones ("ver" cosas que no son reales).
- Mareos o desmayos, en especial al ponerse de pie repentinamente (se produce por un descenso de la presión arterial).

Reacciones adversas muy raras:

Un número muy reducido de personas (hasta 1 de cada 10.000) presentaron las siguientes reacciones adversas:

- Cambios en la función hepática, que se conocen a través de los análisis de sangre.
- Sentir mucho sueño durante el día (somnolencia extrema).
- Quedarse dormido de repente sin haber sentido sueño primero (episodios de sueño repentino).

Algunos pacientes pueden presentar las siguientes reacciones adversas (frecuencia desconocida: no pueden calcularse a partir de los datos disponibles)

- Reacciones alérgicas, como enrojecimiento, inflamación en la piel con prurito (urticaria), inflamación del rostro, los labios, la boca, la lengua o la garganta que puede causar dificultad para tragar o para respirar, erupción o prurito intenso (ver la Sección 2)
- Otras reacciones psicóticas, además de las alucinaciones, como confusión severa (delirio), ideas irracionales (ideas delirantes) y sospechas irracionales (paranoia).
- Agresión.
- Uso excesivo de REQUIP (ansiar dosis altas de drogas dopaminérgicas superiores a las necesarias para controlar los síntomas motores, lo que se denomina síndrome de desregulación de la dopamina).
- Depresión, apatía, ansiedad, falta de energía, sudoración o dolor que puede ocurrir (denominado síndrome de abstinencia por agonistas dopaminérgicos) luego de detener o reducir su tratamiento con REQUIP.

Usted puede presentar las siguientes reacciones adversas:



- Incapacidad de resistir el impulso, la necesidad o la tentación de realizar una acción que podría ser nociva para usted o para los demás, incluso los siguientes:
 - Fuerte impulso de jugar compulsivamente pese a las serias consecuencias personales o familiares que esto puede acarrear.
 - Alteración o aumento del interés y de la conducta sexual que puede preocupar de manera significativa a usted o a los demás, por ejemplo, aumento del deseo sexual.
 - Comprar o gastar de manera excesiva e incontrolable.
 - Atracarse con comida (comer gran cantidad de comida en un período breve) o comer de manera compulsiva (comer más de lo habitual y más de lo necesario para satisfacer el hambre).

Consulte a su médico si presenta alguna de estas conductas; juntos analizarán la forma de controlar o de reducir los síntomas.

Notificación de reacciones adversas

Si usted padece eventos adversos, consulte con su médico. Esto incluye posibles eventos adversos no listados en este prospecto.

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.

Para reportar eventos adversos puede comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Argentina S.A. al (011) 4725-8900.

Al informar los eventos adversos usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar REQUIP

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No use este medicamento luego de la fecha de vencimiento que aparece en el blister y en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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

No tire los medicamentos por los desagües ni con los residuos domiciliarios. Consulte a su farmacéutico cómo desechar los medicamentos que ya no usa. Estas medidas ayudarán a proteger el medioambiente.

6. Contenidos del envase y otra información

Cómo está compuesto REQUIP

Cada comprimido recubierto de REQUIP 0,25 mg contiene:



Ropinirol (como Clorhidrato) 0,250 mg; Lactosa anhidra; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Opadry.

Cada comprimido recubierto de REQUIP 0,50 mg contiene:

Ropinirol (como Clorhidrato) 0,500 mg; Lactosa anhidra; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Opadry.

Cada comprimido recubierto de REQUIP 1,00 mg contiene:

Ropinirol (como Clorhidrato) 1,000 mg; Lactosa monohidratada; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Opadry.

Cada comprimido recubierto de REQUIP 2,00 mg contiene:

Ropinirol (como Clorhidrato) 2,000 mg; Lactosa anhidra; Celulosa microcristalina; Croscarmelosa sódica; Estearato de magnesio; Opadry.

Cada comprimido recubierto de REQUIP 5,00 mg contiene:

Ropinirol (como Clorhidrato) 5,000 mg; Lactosa Anhidra; Celulosa Microcristalina; Croscarmelosa Sódica; Estearato de Magnesio; Dióxido de Titanio; Hidroxipropilmetilcelulosa; Polietilenglicol; indigo Carmin Laca Aluminica; Agua Purificada c.s.p.; Hidroxipropilmetilcelulosa; Polisorbato.

Contenido del envase

REQUIP 0,25 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 12 y 126 unidades de administración oral.

REQUIP 0,50 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 21 y 42 unidades de administración oral.

REQUIP 1,00 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 21 y 42 unidades de administración oral.

REQUIP 2,00 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 21 y 42 unidades de administración oral.

REQUIP 5,00 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 21 y 42 unidades de administración oral.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 46.356.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Wellcome S.A., España.

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

UK PIL PDRLJun17

Fecha de la última actualización: Disp. N°

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39565141-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 15 de Agosto de 2018

Referencia: 313-18-9 PACIENTE ROPINIROL CERT 46356

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.15 15:23:52 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.15 15:23:53 -03'00'



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

Venta Bajo Receta

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, Macroglol 400, Dióxido de titanio E171, Óxido de hierro amarillo E172, Índigo Carmin laca aluminica 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 aluminica E132 0,20 mg; Agua purificada c.s.p.; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 3cps 1,41 mg; Polisorbato 80 0,045 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente dopaminérgico, agonista 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 vuelve inconsistente y se producen 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 moderado a severo (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades farmacodinámicas**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

Ropinirol es un agonista dopaminérgico no ergolínicico D2/D3 el cual estimula los receptores dopaminérgicos estriatales.

Enfermedad de Parkinson

Ropinirol alivia la deficiencia de dopamina que caracteriza la enfermedad de Parkinson estimulando los receptores de dopamina estriatales.

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



Estudio del efecto de ropinirol sobre la repolarización cardíaca:

Un estudio exhaustivo de QT realizado en hombres y mujeres voluntarios sanos 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 de la duración del intervalo 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 del 95% para el efecto medio más grande fue menos de 7,5 milisegundos. El efecto de ropinirol a altas dosis no ha sido evaluado sistemáticamente.

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

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

No puede excluirse el riesgo de prolongación del intervalo QT, pues no se ha realizado un estudio exhaustivo de QT con dosis de hasta 24 mg/día.

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 se comparó con el nivel basal. La dosis media de ropinirol para pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas de moderado a severo fue de 2,0 mg/día. En un análisis combinado de los cuatro estudios, de 12 semanas en pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas de 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, se 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 de 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 las interacciones significativas existentes en el tratamiento central y a la elevada proporción de datos faltantes. No pudo demostrarse un mantenimiento de la eficacia a las 26 semanas comparado con placebo.

Propiedades farmacocinéticas:

Absorción



La biodisponibilidad de ropinirol es aproximadamente del 50% (36-57%), con una $C_{m\acute{a}x}$ 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 $T_{m\acute{a}x}$ mediano de 2,6 hs y una disminución promedio del 25% en la $C_{m\acute{a}x}$.

Distribución

La unión de ropinirol a las proteínas plasmáticas es baja (10-40%). En concordancia con su elevada lipofilicidad, el ropinirol muestra un gran volumen de distribución (aproximadamente 7 litros/kg).

Metabolismo

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

Eliminación

Ropinirol es eliminado de la circulación sistémica con una vida media de eliminación promedio de aproximadamente 6 horas. El incremento en la exposición sistémica ($C_{m\acute{a}x}$ y ABC – Área bajo la curva) al ropinirol, es aproximadamente proporcional dentro del rango de dosis terapéutica. No se observaron cambios en el clearance oral de ropinirol después de la administración oral de una dosis única y repetida. Se ha observado una amplia variabilidad interindividual en los parámetros farmacocinéticos.

Linealidad/No-linealidad

La farmacocinética de ropinirol en el Síndrome de Piernas Inquietas es generalmente lineal ($C_{m\acute{a}x}$ 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

El clearance oral 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 hemodiálisis regularmente, el clearance oral de ropinirol se reduce en aproximadamente un 30%. También se reduce el clearance oral de los metabolitos SKF-104557 y SKF-89124 en 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 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.

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



Inicio del tratamiento:

La dosis inicial debe ser 0,25 mg tres veces por día durante una semana. Luego, 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 de ropinirol (mg) | 0,25 | 0,5 | 0,75 | 1,0 |
| Dosis total diaria de ropinirol (mg) | 0,75 | 1,5 | 2,25 | 3,0 |

Régimen terapéutico:

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

Se puede observar una respuesta terapéutica entre 3 y 9 mg/día de ropinirol. 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.

No se estudiaron dosis de ropinirol superiores a 24 mg/día.

Si el tratamiento es interrumpido por uno o más días se debe considerar reiniciarlo con una titulación (ver arriba).

Cuando se administra conjuntamente 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 ropinirol en combinación con levodopa, pueden ocurrir discinesias al inicio de la titulación de ropinirol. 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 seguir las pautas de discontinuación recomendadas por el elaborador 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 periodo de una semana (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Síndrome de Piernas Inquietas:

Uso oral.

Adultos

Se recomienda la titulación de la dosis individual según la eficacia y tolerabilidad. 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.

Inicio del tratamiento (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.

La dosis puede incrementarse a 1 mg una vez al día a la semana 2. La dosis puede entonces incrementarse en 0,5 mg por semana por las próximas dos semanas a una dosis de 2 mg una vez al día. En algunos pacientes, para alcanzar la mejora óptima, la dosis puede ser incrementada 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**.

No se han investigado dosis mayores a 4 mg una vez al día 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 FARMACOLÓGICAS – 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 más de algunos días, se deberá reiniciar de acuerdo al esquema posológico descrito anteriormente.

Cuando se realiza un cambio de tratamiento desde otro agonista dopaminérgico a ropinirol, se deben seguir las pautas de discontinuación recomendadas por el elaborador 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 (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

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.

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 de 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 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 se describe a continuación:

Pacientes con enfermedad de Parkinson:

La dosis inicial recomendada de REQUIP es de 0,25 mg tres veces al día. Los subsiguientes aumentos de dosis deben estar basados en la tolerabilidad y eficacia. La dosis máxima recomendada de ropinirol es de 18 mg/día en pacientes que reciben hemodiálisis regularmente. No se requieren dosis suplementarias luego de la hemodiálisis (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 hemodiálisis regular.

Pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas:

La dosis inicial recomendada de REQUIP es de 0,25 mg una vez al día. Los subsiguientes aumentos de dosis deben estar basados en la tolerabilidad y eficacia. La dosis máxima recomendada de ropinirol es de 3 mg/día en pacientes que reciben hemodiálisis regularmente. No se requieren dosis suplementarias luego de la hemodiálisis (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 hemodiálisis 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 hemodiálisis regular.

REQUIP está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Ropinirol no debe ser utilizado para el tratamiento de acatisia inducida por neurolepticos y tasiquinesia (tendencias compulsivas para caminar inducidas por neurolepticos), 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 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 trastornos, deben tratarse solamente con agonistas dopaminérgicos, si el potencial beneficio supera el riesgo.

Durante el tratamiento con ropinirol se ha observado un empeoramiento paradójico de los síntomas del Síndrome de Piernas Inquietas descrito como una potenciación (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**).

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 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, 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 arterial, particularmente al inicio del tratamiento, en pacientes con enfermedad cardiovascular severa (en particular insuficiencia coronaria).

Síndrome Neuroléptico Maligno

Se informaron síntomas que sugieren síndrome neuroléptico maligno ante la suspensión abrupta del tratamiento dopaminérgico. Por consiguiente, se recomienda reducir gradualmente el tratamiento (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Síndrome de abstinencia por agonistas dopaminérgicos

Para discontinuar el tratamiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, la dosis de ropinirol deberá reducirse gradualmente (Ver **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**).

Pueden ocurrir eventos adversos no motores cuando se reduce gradualmente la dosis o cuando se realiza la discontinuación de agonistas dopaminérgicos, incluyendo ropinirol. Los síntomas incluyen apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor, el cual puede ser severo. Se debe informar a los pacientes sobre esta situación antes de reducir gradualmente el agonista dopaminérgico, y monitorearlo regularmente a partir de ese momento. En caso de síntomas persistentes, puede ser necesario incrementar temporalmente la dosis de ropinirol (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).

Alucinaciones

Las alucinaciones son una reacción adversa conocida del tratamiento con agonistas dopaminérgicos y levodopa. Se debe informar a los pacientes que pueden ocurrir alucinaciones.

Este medicamento también contiene lactosa.

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

Interacciones medicamentosas

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 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 pueda necesitar un ajuste de la dosis de alguno de los productos. Domperidona antagoniza la acción dopaminérgica de ropinirol periféricamente y no atraviesa la barrera hematoencefálica. De ahí su valor como antiemético en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos de acción central.

El ropinirol es principalmente metabolizado por la isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Un estudio farmacocinético (con una dosis de ropinirol de 2 mg, tres veces al día en pacientes con enfermedad de Parkinson) reveló que la ciprofloxacina incrementa la C_{max} y el ABC del ropinirol en 60% y 84% respectivamente, con un potencial riesgo de eventos adversos. En consecuencia, en pacientes que están recibiendo ropinirol podría ser necesario ajustar la dosis del mismo, cuando drogas que se conoce que inhiben al 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. Por consiguiente, no se prevé que ropinirol



compita con el metabolismo de otros productos medicinales que se metabolizan a través del CYP1A2.

Basado en datos *in vitro*, ropinirol tiene un bajo potencial de inhibir el citocromo P450 a dosis terapéuticas. Por lo tanto, es poco probable que ropinirol pueda afectar la farmacocinética de otros medicamentos 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 o se introduce la THR durante el tratamiento con ropinirol, se podría requerir un ajuste en la dosificación, de acuerdo con la respuesta clínica.

Se sabe que fumar induce el metabolismo por CYP1A2, por lo tanto, si los pacientes dejan o comienzan a fumar durante el tratamiento con ropinirol, puede requerirse un ajuste 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).

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Toxicidad reproductiva

En estudios de fertilidad en ratas hembra, se observaron efectos en la implantación debido a los efectos reductores de ropinirol sobre la prolactina. Cabe señalar que la prolactina no es esencial para la implantación en humanos.

La administración de ropinirol a ratas preñadas a dosis maternas tóxicas resultó en una disminución del peso corporal fetal a 60 mg/kg/día (aproximadamente el doble de la mayor ABC a la dosis máxima recomendada 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 3 veces la mayor ABC a la dosis máxima recomendada en humanos en enfermedad de Parkinson y 25 veces en Síndrome de Piernas Inquietas) y malformaciones digitales a 150 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la mayor ABC a la dosis máxima recomendada 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 4 veces la mayor ABC de la dosis máxima recomendada en humanos en enfermedad de Parkinson y 30 veces en Síndrome de Piernas Inquietas) y no hay indicativos de un efecto durante la organogénesis en conejos cuando se administró solo a 20 mg/kg (9,5 veces la C_{max} media a la dosis máxima recomendada en humanos en enfermedad de Parkinson y 60 veces en Síndrome de Piernas Inquietas). Sin embargo, ropinirol a 10 mg/kg (4,8 veces la C_{max} media a la dosis máxima recomendada en humanos en enfermedad de Parkinson y 30 veces en Síndrome de Piernas Inquietas) administrada a conejos en combinación con L-dopa vía oral produjo una mayor incidencia y severidad de malformaciones digitales que L-dopa solo.

Toxicología

El perfil toxicológico se determina principalmente por la actividad farmacológica de ropinirol: 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 habitual de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

Carcinogenicidad

A partir de estudios de dos años realizados en el ratón y la rata con dosis de hasta 50 mg/kg/día, no se observó evidencia de efecto carcinogénico alguno en el ratón. En la rata, las únicas lesiones relacionadas con ropinirol fueron la hiperplasia de células de Leydig y adenoma



testicular debido al efecto hipoprolactinémico de ropinirol. Estas lesiones son consideradas un fenómeno específico de especie y no constituyen un riesgo para el uso clínico de ropinirol.

Farmacología de seguridad

Estudios *in vitro* han demostrado que ropinirol inhibe las corrientes mediadas por hERG.

La CI_{50} es 5 veces mayor en Enfermedad de Parkinson y al menos 30 veces mayor en Síndrome de Piernas Inquietas, 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, lactancia y fertilidad

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 supere el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

Se ha observado que material relacionado con ropinirol se excreta en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si ropinirol y sus metabolitos son excretados en la leche humana. No se puede excluir un riesgo en el lactante.

Ropinirol no debe administrarse a mujeres que estén amamantando ya que podría inhibir la lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de ropinirol en la fertilidad humana. En estudios en ratas hembra, se observaron efectos en la implantación, pero no se observaron efectos en la fertilidad del macho (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

A los pacientes tratados con ropinirol y que presenten somnolencia y/o episodios de sueño repentino se les debe informar de abstenerse 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: utilizar maquinarias), hasta que tales episodios recurrentes y la somnolencia se hayan resuelto (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas listadas a continuación están clasificadas por sistema orgánico y por frecuencia.

Las frecuencias son definidas como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), 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.

Enfermedad de Parkinson: se indica si estos efectos adversos fueron reportados en estudios clínicos como monoterapia o terapia en combinación con levodopa.

Síndrome de Piernas Inquietas:

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas durante los estudios clínicos en pacientes con Síndrome de 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; y 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 1,0% en relación al placebo, en estudios clínicos de 12 semanas, o aquellas reportadas poco frecuentemente pero que se sabe están asociadas con ropinirol.



Tabla 2. Reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos de 12 semanas, en pacientes con Síndrome de 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 | Hipotensión 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 reacciones adversas significativas. Si cesan las reacciones adversas, se puede instituir nuevamente una titulación gradual en ascenso. Si es necesario puede usarse medicamentos antinauseosos 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 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.

No conocido: Agresión*, síndrome de desregulación de la dopamina.

*La agresión se ha asociado con reacciones psicóticas así como también síntomas compulsivos.

Trastornos del control de los impulsos

En pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos incluyendo REQUIP, pueden ocurrir juego patológico, aumento de la libido, 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: episodios de sueño 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 avanzada 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 periférico (incluyendo edema de piernas).

No conocido: síndrome de abstinencia por agonistas dopaminérgicos (incluyendo apatía, ansiedad, depresión, fatiga, sudoración y dolor).

Síndrome de abstinencia por agonistas dopaminérgicos

Pueden ocurrir eventos adversos no motores cuando se reduce gradualmente la dosis o cuando se realiza la discontinuación de agonistas dopaminérgicos, incluyendo ropinirol (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Información poscomercialización

Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, angioedema, rash, prurito).

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

Agresión* (frecuencia no conocida)

*La agresión se ha asociado con reacciones psicóticas así como también síntomas compulsivos.

Trastornos psiquiátricos: síndrome de desregulación de la dopamina (frecuencia no conocida)

Trastornos de control de impulsos (frecuencia no conocida)

Juego patológico, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivas, atracones y comer compulsivamente pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas dopaminérgicos incluyendo ropinirol (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).



En la enfermedad de Parkinson, ropinirol se asoció con somnolencia y ha sido asociado poco frecuentemente ($\geq 1/1.000$ 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 ($\geq 1/1.000$ 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 neurolepticos 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 comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 12 y 126 unidades de administración oral.

REQUIP 0,50 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 21 y 42 unidades de administración oral.

REQUIP 1,00 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 21 y 42 unidades de administración oral.

REQUIP 2,00 mg comprimidos recubiertos se presenta en envases conteniendo 21 y 42 unidades de administración oral.

REQUIP 5,00 mg 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.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 46.356.

Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

Elaborado por: Glaxo Wellcome S.A., España.

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

UK SmPC PD02Nov17 RLS29Sep17

Fecha de la última actualización: Disp. N°

Las marcas son propiedad de o licenciadas al grupo de compañías GSK.

© 20XX Grupo de compañías GSK o sus licenciantes.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-39564973-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 15 de Agosto de 2018

Referencia: 313-18-9 PROSPECTO ROPINIROL CERT 46356

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.08.15 15:23:33 -03'00'

Galeno Rojas
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.08.15 15:23:34 -03'00'