

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Ropinirol

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene clorhidrato de Ropinirol equivalente a 2, 4 u 8 mg de base libre de Ropinirol.

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos de forma capsular para administrarse vía oral. Las potencias de los comprimidos se distinguen por su color y grabado;

2 mg: comprimidos rosas, recubiertos, de forma capsular, marcadas con las siglas "GS" en un lado y "3V2" en el otro.

4 mg: comprimidos café claro, recubiertos, de forma capsular, marcadas con las siglas "GS" en un lado y "WXG" en el otro.

8 mg: comprimidos rojos, recubiertos, de forma capsular, marcadas con las siglas "GS" en un lado y "5CC" en el otro.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Indicaciones

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática:

- Ropinirol puede usarse solo (sin levodopa).
- Ropinirol puede usarse concomitante con levodopa para el control de las fluctuaciones de encendido y apagado, y así permitir una reducción de las dosis total diaria de esta última.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS DIRECCIÓN DE INSPECCIÓN Y CONTROL DE CALIDAD DE PRODUCTOS SANITARIOS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
19 OCT 2012
N° Ref.: <u>MT 384382/12</u> N° Registro: <u>17026/08</u> Firma Profesional: <u>[Firma]</u>

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

Dosis y Administración

Al transferir a un paciente, de un tratamiento con otro agonista dopaminérgico a uno con **REQUIP PD**, se deberán seguir las directrices del fabricante sobre la suspensión del tratamiento antes de iniciar la terapia con **REQUIP PD**.

Se recomienda llevar a cabo un ajuste posológico individual de acuerdo con la eficacia y la tolerabilidad exhibidas.

Si los pacientes experimentan somnolencia incapacitante con cualquier nivel de dosificación, deberán someterse a una reducción en su dosificación. Cuando se presentan otros efectos adversos, se ha demostrado que es benéfico reducir la dosificación para luego aumentarla de una manera más gradual.

- **Adultos**

REQUIP PD debe ser administrado como una dosis diaria única y deberá tomarse a la misma hora todos los días. Los comprimidos deben ser deglutidos enteros, por lo cual no deberán masticarse, triturarse ni partirse. **REQUIP PD** puede ser tomado con o sin alimentos (véase **Farmacocinética**).

Inicio del tratamiento

La dosis deberá ser ajustada de acuerdo a la respuesta clínica del paciente.

La dosis inicial recomendada es de 2 mg administrados una vez al día durante una semana. En la tabla que se presenta a continuación se proporciona una guía para el régimen de ajuste en las primeras cuatro semanas de tratamiento:

	Semana			
	1	2	3	4
Dosis total diaria (mg)	2	4	6	8

Régimen terapéutico

Si no se alcanza ni se mantiene un control sintomático suficiente después del período inicial de ajuste, como se describe arriba, entonces se podrá aumentar la dosificación en incrementos de hasta 4 mg cada una a dos semanas, según sea necesario. La dosis puede ser ajustada dependiendo de la respuesta

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

terapéutica. Se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 24 mg administrados una vez al día.

Aún no se establecen los perfiles de seguridad y eficacia para dosis superiores a 24 mg/día.

Cuando se administre **REQUIP PD** como terapia adjunta al tratamiento con L-dopa, se podría reducir gradualmente la dosificación de L-dopa, dependiendo de la respuesta clínica. En estudios clínicos, se redujo gradualmente la dosificación de L-dopa, en aproximadamente 30%, en aquellos pacientes que recibieron **REQUIP PD** en combinación. En pacientes con enfermedad de Parkinson en etapa avanzada que reciben tratamiento con **REQUIP** en combinación con L-dopa, se pueden presentar disquinesias durante el ajuste inicial de la dosis de **REQUIP**. En estudios clínicos se demostró que una reducción de la dosis de L-Dopa es capaz de mejorar las disquinesias (Véase Efectos Adversos).

Al igual que con otros agonistas dopaminérgicos, la administración de **REQUIP PD** deberá suspenderse gradualmente, reduciendo la dosis diaria durante el período de una semana.

Si se interrumpe el tratamiento por uno o más días, se deberá contemplar un reinicio del ajuste posológico (véase arriba).

Transferencia de un tratamiento con Ropinirol en comprimidos de liberación inmediata a una terapia con Ropinirol en comprimidos de liberación prolongada

Los pacientes pueden ser transferidos de la noche a la mañana de un tratamiento con **REQUIP** en comprimidos de liberación inmediata (IR) a **REQUIP PD** en comprimidos de liberación prolongada (PR). La dosis de **REQUIP PD** en comprimidos PR debe basarse en la dosis total diaria de **REQUIP** en comprimidos IR que el paciente se encontraba tomando.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

La tabla que se presenta a continuación muestra la dosis recomendada de **REQUIP PD** en comprimidos PR para pacientes transferidos de un tratamiento con **REQUIP** en comprimidos IR:

Dosis total diaria (mg) de REQUIP en comprimidos de liberación inmediata	Dosis total diaria (mg) de REQUIP PD en comprimidos de liberación prolongada
0,75 – 2,25 (mg)	2,0 (mg)
3,0 – 4,5 (mg)	4,0 (mg)
6,0 (mg)	6,0 (mg)
7,5 – 9,0 (mg)	8,0 (mg)
12,0 (mg)	12,0 (mg)
15,0 – 18,0 (mg)	16,0 (mg)
+21,0 (mg)	20,0 (mg)
24,0 (mg)	24,0 (mg)

Después de cambiar a **REQUIP PD** en comprimidos PR, se podría ajustar la dosificación dependiendo de la respuesta terapéutica (véase "Inicio del tratamiento" y "Régimen terapéutico" arriba).

- **Pacientes de edad avanzada**

Los pacientes mayores de 65 años de edad exhiben un menor grado de depuración de Ropinirol pero, en estos pacientes, la dosificación de **REQUIP PD** puede ajustarse de manera normal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

- **Niños y Adolescentes**

La seguridad y eficacia de Ropinirol no ha sido establecida en pacientes menores de 18 años de edad, por lo cual no se recomienda el uso de **REQUIP PD** en pacientes que pertenezcan a este grupo de edad.

- **Insuficiencia renal y ~~hepática~~**

En aquellos pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado (clearance de creatinina de 30 - 50 mL/min), no se observó cambio alguno en la depuración de Ropinirol, lo cual indica que no es necesario ajustar la dosificación en esta población.

*En un estudio sobre uso de ropinirol en pacientes con nefropatía en etapa terminal (pacientes bajo hemodiálisis), se ha demostrado que se requiere un ajuste de la dosis en estos pacientes de la siguiente manera: La dosis inicial recomendada de **REQUIP PD** consiste en 2 mg administrados una vez al día. Los incrementos posteriores en la dosis deberán basarse en los perfiles de tolerabilidad y eficacia. La dosis máxima recomendada consiste en 18 mg/día en pacientes que reciben diálisis de manera periódica. Después de las diálisis, no se requiere administrar dosis complementarias.*

No se ha estudiado el uso de Ropinirol en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 mL/min), que no reciben diálisis de manera periódica.

- **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.

Los pacientes con daño hepático deben ser titulados con precaución.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al Ropinirol o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y Precauciones

Debido a la acción farmacológica del Ropinirol, se debe tratar con precaución a los pacientes que padezcan alguna enfermedad cardiovascular severa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

Aquellos pacientes con antecedentes o presencia de trastornos psicóticos mayores, deberán recibir tratamiento con agonistas de la dopamina sólo si los beneficios potenciales exceden los riesgos.

Se han recibido reportes de síntomas de alteración del control de los impulsos, incluyendo compulsión por las apuestas e hipersexualidad, en pacientes tratados con agentes dopaminérgicos, incluyendo ropinirol. Como se describe en la literatura, estos comportamientos han sido notificados principalmente en pacientes con Enfermedad de Parkinson que reciben tratamiento con agentes dopaminérgicos, especialmente a dosis más altas. Generalmente fueron reversibles al reducir la dosificación o al suspender el tratamiento. En algunos casos de pacientes tratados con Ropinirol existieron otros factores, como antecedentes de comportamiento compulsivo o tratamiento concurrente con agentes dopaminérgicos.

Los comprimidos recubiertos de REQUIP PD están diseñados para liberar el fármaco en un periodo de 24 horas. Si se presenta un rápido tránsito gastrointestinal, existe el riesgo de liberación incompleta del fármaco, y pueden pasar residuos del mismo en las heces.

Síncope:

Se ha observado Síncope, a veces asociado a bradicardia, en pacientes con enfermedad de Parkinson en tratamiento con ropinirol.

En un estudio controlado con placebo en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, el síncope se presentó en un 1 % (2 pacientes de 202) de los paciente que recibieron **REQUIP PD** y en ninguno de los 191 pacientes que recibieron placebo.

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares significativas deben ser tratados con precaución. Los estudios clínicos excluyeron este tipo de pacientes, por lo que se desconoce en qué medida la incidencia estimada aplica a los pacientes con enfermedad de Parkinson, en la práctica clínica.

Hipotensión:

Según la experiencia clínica y los estudios clínicos, los agonistas dopaminérgicos parecen alterar la regulación sistémica de la presión arterial, resultando en hipotensión postural especialmente durante la titulación de la dosis. Además, los pacientes con enfermedad de Parkinson parecen tener alterada la capacidad de respuesta a los cambios posturales. Por estas razones, los pacientes que están

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

siendo tratados con agonistas dopaminérgicos requieren un cuidadoso monitoreo de los signos y síntomas de hipotensión postural especialmente durante la titulación de la dosis y deben ser informados de este riesgo.

Elevación de la Presión Arterial y cambios en la Frecuencia Cardíaca:

En un estudio placebo controlado en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada, no hubo claros efectos de **REQUIP PD** sobre los cambios promedios en la presión arterial o en la frecuencia cardíaca comparado con placebo. Sin embargo, hubo una incidencia aumentada de pacientes tratados con **REQUIP PD** que presentaron los criterios descritos a continuación:

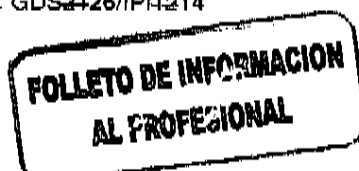
En posición semi-supina, la frecuencia de aumento severo en la presión arterial sistólica (≥ 40 mm Hg) fue de un 8% para **REQUIP PD** vs 5% para placebo. En posición erguida, la frecuencia fue de 9% para **REQUIP PD** vs. 6% para placebo.

En posición semi-supina, la frecuencia de aumento moderado del pulso (≥ 15 latidos/minuto) fue de 23% para **REQUIP PD** vs 18% para placebo y la frecuencia de disminución moderada del pulso (≥ 15 latidos/minuto) fue de 19% para **REQUIP PD** vs 17% para placebo.

En posición erguida, la frecuencia de aumento severo del pulso (≥ 30 latidos/minuto) fue de 2% para **REQUIP PD** vs. < 1% para placebo, mientras que la frecuencia en la disminución moderada del pulso (≥ 15 latidos/minuto) fue de 24% para **REQUIP PD** vs 19% para placebo.

Se observó una incidencia aumentada de varias elevaciones en la presión arterial sistólica y/o diastólica, y/o cambios en el pulso, tanto en las fases de titulación y mantención, como la persistencia dentro del período de mantención después del desarrollo en la fase de titulación.

Se debe considerar la elevación de la presión arterial y/o cambios en la frecuencia cardíaca, en pacientes con enfermedades cardiovasculares que estén en tratamiento con **REQUIP PD**.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

Alucinaciones:

En un estudio doble-ciego y placebo-controlado, en enfermedad de Parkinson avanzada, el 8% (17 de 202) de los pacientes que recibieron **REQUIP PD** reportaron alucinaciones vs el 2% (4 de 191) de los pacientes que recibieron placebo. Las alucinaciones llevaron a discontinuación del tratamiento en una frecuencia de un 2% (4 de 202) en pacientes que tomaron **REQUIP PD** vs un 1% (2 de 191) en pacientes con placebo.

La incidencia de alucinaciones se incrementa en mayores de 65 años. La coadministración de entacapone y L-dopa con Ropinirol puede aumentar el riesgo de alucinaciones. En un ensayo clínico placebo-controlado, las alucinaciones ocurrieron en 0 de 43 pacientes que tomaron entacapone más L-Dopa vs. 9 pacientes de 155 que tomaron **REQUIP PD** más L-Dopa y en 7 pacientes de 47 que tomaron entacapone con **REQUIP PD** más L-Dopa.

Disquinecias:

REQUIP PD puede potenciar los efectos adversos dopaminérgicos de L-Dopa y puede causar y/o exacerbar una disquinesia preexistente en pacientes con Enfermedad de Parkinson, tratados con L-Dopa. La disminución de las dosis de medicamentos dopaminérgicos pueden aminorar estos efectos adversos.

Desórdenes psicóticos mayores:

Pacientes con desórdenes psicóticos mayores comúnmente no deberían ser tratados con **REQUIP PD** debido al riesgo de exacerbación de la psicosis. Además, muchos tratamientos para la psicosis pueden disminuir la efectividad del **REQUIP PD**. (Ver *Interacciones*).

Eventos reportados con terapias dopaminérgicas:

Hiperpirexia y confusión por discontinuación: Aunque no se reportaron durante el desarrollo clínico de Ropinirol, un conjunto de síntomas semejantes al síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por temperatura elevada, rigidez muscular, conciencia alterada e inestabilidad autonómica) han sido reportados en asociación con una rápida reducción de dosis, sin otra etiología obvia. De aquí que se recomienda como medida preventiva, que las dosis sean disminuidas gradualmente hasta el término del tratamiento con **REQUIP PD**.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

Complicaciones fibróticas:

Se han reportado en algunos pacientes tratados con agentes dopaminérgicos derivados del ergot, casos de fibrosis retroperitoneal, infiltrado pulmonar, efusión pleural, pericarditis y valvulopatía cardíaca. Estas complicaciones pueden resolverse cuando se discontinúa el medicamento, aunque no siempre se produce la resolución completa.

Melanoma:

Pacientes con enfermedad de parkinson tienen un mayor riesgo de desarrollar melanoma, por lo que pacientes en tratamiento con **REQUIP PD** deberían ser advertidos de este riesgo y someterse a revisiones dermatológicas periódicas.

Interacciones

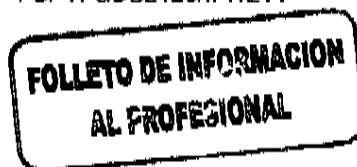
Los agentes neurolépticos y otros antagonistas dopaminérgicos centralmente activos de la dopamina, como la sulpirida o la metoclopramida, podrían reducir la eficacia del Ropinirol, por lo cual se debe evitar el uso concomitante de estos fármacos con **REQUIP PD**.

No existe interacción farmacocinética alguna, entre el ropinirol y la L-dopa o domperidona, que pudiera requerir un ajuste en la dosificación de estos fármacos. No se ha observado interacción alguna entre el Ropinirol y otros fármacos utilizados comúnmente en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

En un estudio realizado en pacientes parkinsonianos que recibían tratamiento concurrente con digoxina, no se observó interacción alguna que pudiera requerir un ajuste en la dosificación.

El ropinirol se metaboliza principalmente a través de la enzima CYP1A2 del citocromo P450. Un estudio farmacocinético realizado en pacientes con Parkinson reveló que la ciprofloxacina aumenta la C_{máx} y el ABC del Ropinirol, en aproximadamente 60% y 84%, respectivamente. Por tanto, es posible que se requiera ajustar la dosificación de **REQUIP PD**, en pacientes que ya se encuentren recibiendo tratamiento con este fármaco, cuando se introduzca o se suspenda un tratamiento con fármacos sobre los cuales se tenga conocimiento de que inhiben la CYP1A2, por ejemplo: ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina.

En un estudio de interacciones farmacocinéticas entre el ropinirol y la teofilina, como representante de sustratos de la CYP1A2, realizado en pacientes con



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

enfermedad de Parkinson, no se observó cambio alguno en los perfiles farmacocinéticos del Ropinirol o la teofilina. Por tanto, no se espera que se produzcan cambios en el perfil farmacocinético del ropinirol, después de su administración concurrente con otros sustratos de la CYP1A2.

En pacientes tratados con dosis altas de estrógenos, se ha observado un aumento en las concentraciones plasmáticas de ropinirol. En pacientes que ya se encuentren recibiendo terapia de reemplazo hormonal (TRH), es posible iniciar el tratamiento con **REQUIP PD** de manera normal. Sin embargo, si se suspende o introduce una TRH durante el tratamiento con ropinirol, es posible que se requiera un ajuste en la dosificación.

No se dispone de información sobre el potencial de interacciones entre el ropinirol y el alcohol. Al igual que con otros medicamentos centralmente activos, se debe advertir a los pacientes que no deben tomar **REQUIP PD** con alcohol.

Se sabe que el tabaquismo induce el metabolismo de la CYP1A2, por lo cual, si los pacientes dejan de fumar o comienzan a hacerlo durante el tratamiento con **REQUIP PD**, es posible que se requiera un ajuste en la dosificación.

Embarazo y Lactancia

No se recomienda el uso de **REQUIP PD** durante el embarazo, a menos que el beneficio potencial para la paciente exceda el riesgo para el feto (*véase Datos No Clínicos de Seguridad*).

Se debe decidir si discontinuar la lactancia o el medicamento, considerando la importancia de Ropinirol para la madre.

REQUIP PD no debe administrarse a madres lactantes, ya que podría inhibir la lactancia.

Efectos en la Capacidad de Conducir y Operar Maquinaria

No se dispone de datos concernientes al efecto que ejerce el Ropinirol en la capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria. Se debe advertir a los pacientes que deben estar atentos a su capacidad de conducir vehículos u operar maquinaria, mientras se encuentren tomando **REQUIP PD**, debido a la posibilidad de presentar somnolencia y mareos (incluyendo vértigo).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

Se debe informar a los pacientes sobre la existencia de casos muy raros de inicio súbito de sueño sin previo aviso, o somnolencia manifiesta durante el día (*véase Efectos Adversos*), los cuales han sido observados principalmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. Además, se les debe advertir que su seguridad, y la de otras personas, están en riesgo si esto sucede durante la conducción de un vehículo o la operación de alguna máquina. Si los pacientes desarrollan somnolencia muy manifiesta durante el día, o episodios de sueño durante actividades que requieran una participación activa, se les deberá pedir que no conduzcan vehículos y eviten realizar otras actividades potencialmente peligrosas.

Efectos Adversos

Las siguientes reacciones adversas se describieron con detalles en Advertencias y Precauciones:

- Dormirse durante las actividades diarias.
- Síncope.
- Hipotensión sintomática, ortostática.
- Elevación de la presión sanguínea y cambios en la frecuencia cardiaca.
- Alucinaciones
- Disquinesia.
- Desordenes psicóticos mayores.
- Eventos con terapia dopaminérgica.
- Patología retinal.

Experiencia en ensayos clínicos:

Enfermedad de Parkinson avanzada (sin levodopa):

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia ($\geq 5\%$ y $>$ que placebo) en un estudio doble ciego de 24 semanas, placebo controlado con **REQUIP PD** fueron en orden decreciente: disquinesia, alucinaciones, náusea, mareos, somnolencia, dolor o malestar abdominal e hipotensión ortostática.

De los pacientes tratados con **REQUIP PD** (6%) discontinuaron el tratamiento versus 5% de los 191 pacientes que recibieron placebo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

Tabla

Tratamiento incidencia de Reacciones adversas emergentes en ensayo doble ciego, placebo-controlado en enfermedad de Parkinson avanzada (con levodopa).

Sistema / Reacción Adversa	REQUIP PD (n= 202) %	Placebo (n=191) %
Oído y desordenes del laberinto	4	2
Desordenes gastrointestinales:		
- Náuseas	11	4
- Constipación	4	2
- Dolor abdominal/malestar	6	3
- Diarrea	3	2
- Boca seca	2	<1
Desordenes generales:		
- Edema periférico	4	1
Daño, envenenamiento, complicaciones del procedimiento:		
- Caídas*	2	1
Desordenes músculo esquelético y tejido conectivo:		
- Dolor espalda.	3	2
Desordenes neurológicos:		
- Disquinesia*	13	3
- Mareo	8	3
- Somnolencia	7	4
Desórdenes psiquiátricos:		
- Alucinaciones	7	3
- Ansiedad	2	1
Desordenes vasculares:		
- Hipotensión ortostática	5	1
- Hipotensión	2	0
- Hipertensión*	3	2

* Dosis relacionada

Aunque este estudio no fue diseñado para caracterización de reacciones adversas dosis relacionadas, hubo una sugerencia que la incidencia de disquinesia, hipertensión e hipotensión fue relacionada con la dosis de **REQUIP PD**.

Enfermedad de Parkinson Temprana (sin Levodopa):

Las reacciones adversas más comunes observadas ($\geq 5\%$) en un estudio de 36 semanas de enfermedad de parkinson temprana con **REQUIP PD** fueron en orden decreciente, las siguientes:

- Náuseas (19%)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

- Somnolencia (11%)
- Dolor/malestar abdominal (7%)
- Mareo (6%)
- Cefaleas (6%)
- y constipación (5%)

Sobredosis

Los síntomas resultantes de una sobredosificación con Ropinirol generalmente se relacionan con su actividad dopaminérgica (nauseas, mareos, alucinaciones visuales, hiperhidrosis, palpitaciones, corea, astenia y pesadillas). Estos síntomas podrían desaparecer al administrar un tratamiento adecuado con antagonistas dopaminérgicos, como los agentes neurolépticos o la metoclopramida. Se recomienda medidas generales de apoyo, manutención de los signos vitales si es necesario y puede considerarse remoción del material absorbido (por lavado gástrico).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Código ATC

N04BC04

Mecanismo de Acción

El Ropinirol es un potente agonista dopaminérgico D2/D3 no ergótico.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza por una marcada deficiencia dopaminérgica en el sistema nigro estriatal. El Ropinirol corrige esta deficiencia a través de la estimulación de los receptores dopaminérgicos estriatales.

Efectos Farmacodinámicos

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

MT384382/12

REG. I.S.P. N° F-17026/08

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

Farmacocinética

La farmacocinética del Ropinirol es homogénea entre voluntarios sanos, pacientes con enfermedad de Parkinson y pacientes con Síndrome de Piernas Inquietas.

Entre los individuos, se ha observado una amplia variabilidad en los parámetros farmacocinéticos. La biodisponibilidad del Ropinirol es de aproximadamente 50% (36 a 57%).

Absorción

Después de la administración oral de Ropinirol tabletas de liberación prolongada, las concentraciones plasmáticas aumentan lentamente, con un tiempo mediano de 6 hrs. para alcanzar la C_{max} .

En un estudio en estado estacionario, realizado en pacientes con Enfermedad de Parkinson que recibieron 12 mg de Ropinirol PR una vez al día, la ingestión de una comida alta en grasas incrementó el nivel de exposición sistémica al Ropinirol, lo cual es evidente por un incremento promedio de 20% en el AUC y un incremento promedio de 44% en la C_{max} . El T_{max} experimentó un retraso de 3,0 horas. Sin embargo, en los estudios que establecieron los perfiles de seguridad y eficacia del Ropinirol PR, se instruyó a los pacientes para que tomaran el medicamento del estudio independientemente del tipo de comida ingerida.

Distribución

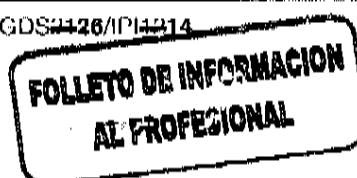
El grado de fijación del Ropinirol a proteínas plasmáticas es bajo (10 a 40%). De acuerdo con su alta lipofilia, el Ropinirol exhibe un amplio volumen de distribución (aproximadamente 7 L/kg).

Metabolismo

El Ropinirol se depura principalmente por la vía metabólica de la CYP1A2. Asimismo, sus metabolitos se excretan principalmente en la orina. En modelos animales de función dopaminérgica, el metabolito principal demostró ser cuando menos 100 veces menos potente que el Ropinirol.

Eliminación

El Ropinirol se depura de la circulación sistémica con una vida media de eliminación promedio de aproximadamente 6 horas.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

El aumento en la exposición sistémica ($C_{\text{máx}}$ y ABC) al Ropinirol es aproximadamente proporcional, a lo largo del intervalo terapéutico de dosificación. Después de su administración oral, ya sea única o repetida, no se observó cambio alguno en la depuración oral del Ropinirol.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Pacientes de Edad Avanzada:

En los pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años de edad), la depuración oral de Ropinirol es 15 % menor que la de los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosificación de los pacientes de edad avanzada, ya que la dosis de **REQUIP PD** debe ajustarse individualmente, de acuerdo con la respuesta clínica de cada paciente.

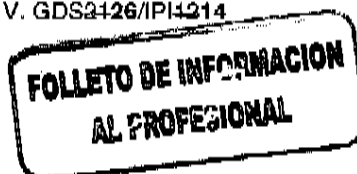
Insuficiencia Renal:

En aquellos pacientes con enfermedad de Parkinson que exhibían una insuficiencia renal de grado moderado, no se observó cambio alguno en el perfil farmacocinético del Ropinirol.

En pacientes con nefropatía en etapa terminal que reciben diálisis de manera periódica, la depuración oral del Ropinirol se ve reducida en aproximadamente 30%. La dosis máxima recomendada está limitada a 18 mg/día en pacientes con enfermedad de Parkinson (véanse Dosis y Administración, Insuficiencia renal).

Estudios Clínicos

En un estudio entrecruzado, doble ciego y de 36 semanas de duración, realizado en tres períodos en 161 pacientes parkinsonianos en la etapa inicial de su enfermedad, se compararon los perfiles de eficacia y seguridad de los comprimidos de Ropinirol de liberación prolongada y de los comprimidos de Ropinirol de liberación inmediata, administradas como monoterapia. En este estudio de no inferioridad, el criterio principal de valoración fue la diferencia terapéutica en el cambio, con respecto a la línea basal, en la calificación motora de la Escala Unificada de Calificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS) (se definió un margen de no inferioridad de 3 puntos). Se demostró que el Ropinirol de liberación prolongada fue no inferior al Ropinirol de liberación inmediata en el criterio principal de valoración; la diferencia media ajustada entre el Ropinirol de liberación prolongada y el Ropinirol de liberación inmediata, en el criterio de valoración del estudio, fue de -0,7 puntos (IC del 95%: [-1,51; 0,10], $p=0,0842$).



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

Después de una sustitución de la noche a la mañana con una dosis similar de la formulación alternativa en comprimidos, no hubo ningún indicio de agravación en el perfil de efectos adversos y menos del 3% de los pacientes requirió un ajuste posológico (incrementando un nivel de la dosis).

En un estudio doble ciego, de 24 semanas de duración, controlado con placebo y realizado en grupos paralelos, se evaluaron los perfiles de eficacia y seguridad del Ropinirol PR administrado como una terapia complementaria en pacientes con enfermedad de Parkinson que no fueron controlados óptimamente con L-dopa. El Ropinirol PR demostró una superioridad clínicamente pertinente y estadísticamente significativa sobre el placebo, en lo referente al criterio principal de valoración, cambio con respecto a la línea basal en el período ~~fuera del tratamiento~~ en "Off" **durante la** vigilia (diferencia media ajustada entre tratamientos de -1,7 horas (IC del 95%: [-2,34; -1,09], $p < 0,0001$).

La probabilidad de que un paciente tratado con Ropinirol PR respondiera al tratamiento, según la escala global de mejoría CGI, fue 4 veces mayor que en los pacientes tratados con placebo (PR 42%: IR 14%) (Porcentaje de probabilidad de 4,4 (IC del 95%: [2,63; 7,20], $p < 0,001$)). La probabilidad de que un paciente tratado con Ropinirol PR respondiera al tratamiento, según el criterio compuesto de desenlace, de reducción del 20%, con respecto a la línea basal, tanto en la dosis de L-dopa como en el tiempo ~~sin tratamiento~~ en "Off", fue también 4 veces mayor que en aquellos tratados con placebo (PR 54%: IR 20%) (porcentaje de probabilidad de 4,3 (IC del 95%: [2,73; 6,78], $p < 0,001$), mientras que la probabilidad de que un paciente tratado con Ropinirol PR requiriera la restitución de la terapia con L-dopa después de una reducción posológica, fue 5 veces menor que en aquellos pacientes tratados con placebo (PR 7%: IR 28%) (Porcentaje de probabilidad de 0,2 (IC del 95%: [0,09; 0,34], $p < 0,001$).

Los resultados sobre el criterio principal de valoración fueron respaldados por una superioridad clínica y estadísticamente significativa sobre el placebo en los parámetros secundarios de eficacia, como el período de vigilia total **en "On"** (1,7 horas (IC del 95%: [1,06; 2,33], $p < 0,0001$) y el período de vigilia total **en "On"** sin discinesia problemática (1,5 horas (IC del 95%: [0,85; 2,13], $p < 0,0001$). Cabe señalar que no hubo ningún incremento, en comparación con la discinesia basal, en el período de vigilia total **en "On"**, con discinesia problemática; en los datos ~~registrados de las tarjetas diario~~ **en los diarios de pacientes** o en los ítems de la UPDRS.

En la semana 24, la dosis media del producto en fase de investigación clínica fue de 18,8 mg/día, para el Ropinirol PR, y de 20,0 mg/día para el placebo equivalente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8
mg

Datos Preclínicos de Seguridad**Carcinogénesis, mutagénesis**

En ratas y ratones, se han realizado estudios de dos años de duración, a dosis de hasta 50 mg/kg. En el estudio realizado en ratones, no se observó efecto carcinogénico alguno. En la rata, la única lesión relacionada con el fármaco consistió en la presencia de hiperplasia/adenoma de las células de Leydig en los testículos, como resultado del efecto hipoprolactinéxico del Ropinirol. Se considera que estas lesiones son un fenómeno específico de la especie, por lo cual no constituyen un riesgo relacionado con el uso clínico de este fármaco.

En una serie de pruebas realizadas *in vitro* e *in vivo*, no se observó genotoxicidad alguna.

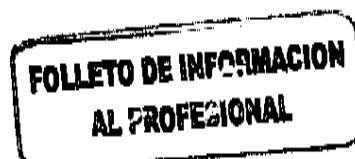
Toxicología de la reproducción

En estudios de fertilidad realizados en ratas, se observaron efectos en la implantación debido al efecto reductor de prolactina que ejerce el Ropinirol. En los seres humanos, ni la gonadotropina coriónica ni la prolactina son esenciales para la implantación en mujeres. No se observaron efectos en la fertilidad masculina.

La administración de Ropinirol a ratas preñadas, a dosis maternas tóxicas, produjo una disminución en el peso corporal fetal a dosis de 60 mg/kg, un aumento en el número de muertes fetales a dosis de 90 mg/kg, así como malformaciones digitales a dosis de 150 mg/kg. En la rata, no hubo efecto teratogénico alguno cuando se administraron dosis de 120 mg/kg, ni indicación alguna de efectos en el desarrollo del conejo. No se han realizado estudios con Ropinirol en el embarazo humano.

Toxicología y/o farmacología en animales

El Ropinirol no produjo toxicidad grave o irreversible en animales de laboratorio, cuando se administró a 15 mg/kg (mono), 20 mg/kg (ratón) ó 50 mg/kg (rata). El perfil toxicológico se determina principalmente con base en la actividad farmacológica del fármaco (cambios en la conducta, hipoprolactinemia, disminución en la presión arterial y frecuencia cardíaca, ptosis y salivación).



MT384382/12

REG. I.S.P. N° F-17026/08

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REQUIP PD COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 8 mg

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de Excipientes

~~**Núcleos de los comprimidos:** hipromelosa 2208, dibehenato de glicerol, manitol, povidona K-29-32, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, óxido de hierro amarillo, lactosa monohidratada, carmelosa sódica, aceite de ricino hidrogenado, maltodextrina.~~

~~**Recubrimiento:** Hipromelosa, dióxido de titanio, macrogel 400 y uno o más de los siguientes colorantes según la potencia del comprimido:~~

- ~~➤ Comprimidos de 2 mg: óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo.~~
- ~~➤ Comprimidos de 4 mg: Colorante FD&C amarillo N°6, Colorante FD&C Azul N°2.~~
- ~~➤ Comprimidos de 8 mg: óxido de hierro rojo, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo.~~

(Según última fórmula aprobada en los respectivos registros sanitarios)

Incompatibilidades

Ninguna conocida.

Vida útil.

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Este producto debe almacenarse en un lugar seco, a 25°C o menos.

Instrucciones de Uso/Manejo

No hay instrucciones especiales.

Versión Número: GDS 2426/IPH214

