

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Adartrel 0,25 mg comprimidos revestidos por película  
Adartrel 0,5 mg comprimidos revestidos por película  
Adartrel 2 mg comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 0,25 mg de ropinirol (sob a forma de cloridrato)

Excipiente: 45,3 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada)

Cada comprimido revestido por película contém 0,5 mg de ropinirol (sob a forma de cloridrato)

Excipiente: 45,0 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada)

Cada comprimido revestido por película contém 2 mg de ropinirol (sob a forma de cloridrato)

Excipiente: 44,6 mg de lactose (sob a forma mono-hidratada)

Excipientes com efeito conhecido

Contém lactose mono-hidratada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

0,25 mg: Comprimidos de cor branca e forma pentagonal com bordos biselados, com gravação “SB” numa das faces e “4890” na outra face.

0,5 mg: Comprimidos de cor amarela e forma pentagonal com bordos biselados, com gravação “SB” numa das faces e “4891” na outra face.

2 mg: Comprimidos de cor rosa e forma pentagonal com bordos biselados, com gravação “SB” numa das faces e “4893” na outra face.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Adartrel é indicado no tratamento sintomático da Síndrome das Pernas Inquietas idiopática moderada a grave (ver secção 5.1).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Via oral.

## Adultos

Recomenda-se titulação da dose individual relativamente à eficácia e tolerabilidade. O ropinirol deve ser administrado imediatamente antes de deitar, embora a dose possa ser administrada até 3 horas antes. O ropinirol pode ser tomado com alimentos, de modo a melhorar a tolerância gastrointestinal.

### Início do Tratamento (1ª semana)

A dose inicial recomendada é de 0,25 mg uma vez por dia (administrada como acima descrito) durante 2 dias. Se esta dose for bem tolerada, deve ser aumentada para 0,5 mg uma vez por dia durante o resto da 1ª semana.

### Regime Terapêutico (2ª semana e seguintes)

Após o início do tratamento, a dose diária deve ser aumentada até se alcançar a resposta terapêutica ótima. A dose média nos ensaios clínicos em doentes com Síndrome das Pernas Inquietas moderada a grave foi de 2 mg uma vez por dia.

A dose pode ser aumentada para 1 mg uma vez por dia durante a segunda semana. A dose pode ser posteriormente aumentada em 0,5 mg por semana durante as duas semanas seguintes até uma dose de 2 mg uma vez por dia. Em alguns doentes, a dose poderá ser aumentada gradualmente até um máximo de 4 mg uma vez por dia, de modo a atingir a resposta ótima. Nos ensaios clínicos, a dose foi aumentada em 0,5 mg cada semana até 3 mg uma vez por dia e depois em 1 mg até à dose máxima recomendada de 4 mg uma vez por dia, como descrito na Tabela 1.

Não foram estudadas doses superiores a 4 mg uma vez por dia em doentes com Síndrome das Pernas Inquietas.

Tabela 1 Titulação da dose

Semana	2	3	4	5*	6*	7*
Dose (mg)/uma vez por dia	1	1,5	2	2,5	3	4

\* Para atingir a resposta ótima em alguns doentes.

A eficácia do tratamento com ropinirol não foi demonstrada para além das 12 semanas (ver secção 5.1). A resposta do doente deve ser avaliada após 12 semanas de tratamento e a necessidade de continuação do tratamento deve ser reconsiderada. Se o tratamento for interrompido por mais do que alguns dias, este deverá ser reiniciado usando a titulação da dose tal como acima descrito.

Ao transferir o tratamento com outros agonistas dopaminérgicos para ropinirol, devem seguir-se as recomendações do Titular da Autorização de Introdução no Mercado sobre a suspensão do tratamento antes de se iniciar ropinirol.

Tal como com outros agonistas da dopamina, é necessário descontinuar o tratamento com ropinirol gradualmente, reduzindo a dose diária durante um período de uma semana (ver secção 4.4).

## Crianças e adolescentes

Não é recomendada a utilização de Adartrel em crianças com idade inferior a 18 anos devido à falta de dados de segurança e eficácia.

#### Idosos

Em doentes com idade igual ou superior a 65 anos, a depuração do ropinirol é menor em cerca de 15%. Apesar do ajuste de dose não ser necessário, a dose de ropinirol deve ser titulada individualmente, com monitorização cuidadosa da tolerabilidade, até resposta clínica ótima.

#### Compromisso renal

Não é necessário efetuar-se qualquer ajuste de dose em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/min).

Um estudo sobre o uso de ropinirol em doentes com doença renal terminal (doentes em hemodiálise) demonstrou que é necessário o ajuste de dose nestes doentes, como descrito de seguida: a dose inicial recomendada de Adartrel é de 0,25 mg uma vez por dia. Além disso, os aumentos de dose devem ser baseados na tolerabilidade e eficácia. A dose máxima recomendada de Adartrel é de 3 mg/dia em doentes submetidos a hemodiálise regular. Após a hemodiálise não são necessárias doses suplementares (ver secção 5.2).

Não foi estudado o uso de ropinirol em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina inferior a 30 ml/min) sem hemodiálise regular.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) sem hemodiálise regular.

Compromisso hepático grave.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

O ropinirol não deve ser usado no tratamento da acatisia neuroléptica e taquicinesia (tendência compulsiva para andar, induzida por neurolépticos), ou Síndrome das Pernas Inquietas secundária (p. ex. causada por insuficiência renal, anemia ferropénica ou gravidez).

Durante o tratamento com ropinirol observou-se agravamento paradoxal da Síndrome das Pernas Inquietas descrito como augmentation (tanto como início mais precoce, aumento da intensidade ou propagação dos sintomas a membros não afetados anteriormente), ou rebound matinal (recorrência dos sintomas nas primeiras horas da manhã). Se isto ocorrer, a adequação do tratamento com ropinirol deverá ser revista podendo ser considerado o ajuste da dose ou a suspensão do tratamento (ver secção 4.8).

Na doença de Parkinson, o ropinirol tem sido associado pouco frequentemente a sonolência e episódios de adormecimento súbito (ver secção 4.8), no entanto, na Síndrome das Pernas Inquietas este fenómeno é muito raro. No entanto, os doentes devem ser informados para este fenómeno e advertidos para executarem com precaução tarefas como conduzir e operar máquinas durante o tratamento com ropinirol. Os doentes que sofreram sonolência e/ou um episódio de adormecimento súbito devem evitar conduzir ou operar máquinas. Poderá ser considerada a redução da dose ou suspensão da terapêutica.

Os doentes com perturbações psicóticas major não devem ser tratados com agonistas dopaminérgicos a não ser que os potenciais benefícios sejam superiores aos riscos.

#### Perturbações do controlo dos impulsos

Os doentes devem ser regularmente monitorizados relativamente ao desenvolvimento de perturbações do controlo dos impulsos. Os doentes e os seus prestadores de cuidados devem estar cientes que podem ocorrer sintomas comportamentais de perturbações do controlo dos impulsos, incluindo jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras ou gastos compulsivos, compulsão alimentar periódica ou ingestão compulsiva de alimentos, em doentes a tomar agonistas dopaminérgicos incluindo Adartrel. Recomenda-se uma redução da dose ou uma suspensão gradual do tratamento caso estes sintomas se desenvolvam.

#### Síndrome neuroléptica maligna

Têm sido notificados sintomas sugestivos de síndrome neuroléptica maligna com a descontinuação abrupta de terapêutica dopaminérgica. Por essa razão, é recomendado reduzir o tratamento gradualmente (ver secção 4.2).

#### Síndrome de privação de agonista da dopamina

Podem ocorrer efeitos adversos não-motores ao reduzir gradualmente ou descontinuar agonistas da dopamina, incluindo o ropinirol. Os sintomas incluem apatia, ansiedade, depressão, fadiga, sudção e dor, que pode ser grave. Os doentes devem ser informados sobre isto antes de reduzir gradualmente o agonista da dopamina e devem ser monitorizados regularmente daí em diante. Em caso de persistência dos sintomas, pode ser necessário aumentar a dose de ropinirol temporariamente (ver secção 4.8).

#### Alucinações

As alucinações são conhecidas como um efeito adverso do tratamento com agonistas da dopamina e levodopa. Os doentes devem ser informados de que podem ocorrer alucinações.

O ropinirol deverá ser administrado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado. Os efeitos indesejáveis deverão ser cuidadosamente monitorizados.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Devido ao risco de hipotensão, recomenda-se precaução no tratamento de doentes com doença cardiovascular grave (em particular, insuficiência coronária).

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O ropinirol é metabolizado principalmente pela isoenzima CYP1A2 do citocromo P450. Um estudo farmacocinético (com uma dose de 2 mg de ropinirol, três vezes por dia) revelou que a ciprofloxacina provoca um aumento da C<sub>max</sub> e da AUC do ropinirol em 60% e 84%, respetivamente, com um risco potencial de acontecimentos adversos. Por isso, em doentes em tratamento com ropinirol, poderá ser necessário ajustar a dose de ropinirol quando forem prescritos ou retirados fármacos que se sabe inibirem a CYP1A2, como por exemplo, ciprofloxacina, enoxacina ou fluvoxamina.

Num estudo realizado sobre a interação farmacocinética entre o ropinirol (numa dose de 2 mg, três vezes por dia) e a teofilina, um substrato da CYP1A2, não se observaram quaisquer alterações na farmacocinética do ropinirol ou da teofilina. Por isso, não é esperado que o ropinirol possa competir com o metabolismo de outros medicamentos metabolizados pela CYP1A2.

Com base nos dados de estudos *in vitro*, o ropinirol em doses terapêuticas tem um baixo potencial para inibir o citocromo P450. Assim, é pouco provável que o ropinirol possa afetar a farmacocinética de outros fármacos metabolizados pela via do citocromo P450.

Sabe-se que o tabagismo pode induzir o metabolismo da CYP1A2, pelo que poderá ser necessário um ajuste da dose caso os doentes parem ou comecem a fumar durante o tratamento com ropinirol.

Observou-se um aumento das concentrações plasmáticas de ropinirol em doentes tratados com terapêutica hormonal de substituição. O tratamento com ropinirol pode iniciar-se como habitualmente em doentes já medicados com terapêutica hormonal de substituição. Contudo, poderá ser necessário ajustar a dose de ropinirol, de acordo com a resposta clínica do doente, caso este inicie ou interrompa a terapêutica hormonal de substituição durante o tratamento com ropinirol.

Não se observou qualquer interação farmacocinética entre o ropinirol e a domperidona (fármaco usado no tratamento de náuseas e vômitos) que justificasse um ajuste da dose de qualquer um dos fármacos. A domperidona antagoniza a atividade dopaminérgica do ropinirol a nível periférico e não ultrapassa a barreira hemato-encefálica. Pode, assim, ter valor como antiemético em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos com ação central.

Uma vez que os neurolépticos e outros antagonistas da dopamina com ação central, tais como a sulpirida ou a metoclopramida, podem diminuir a eficácia do ropinirol, o seu uso concomitante com o ropinirol deve ser evitado.

Foram notificados casos de desequilíbrio do INR em doentes a receber a combinação de antagonistas da vitamina K e ropinirol. Justifica-se o aumento da vigilância clínica e biológica (INR).

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização do ropinirol em mulheres grávidas. As concentrações de ropinirol podem aumentar gradualmente durante a gravidez (ver secção 5.2).

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Visto desconhecer-se o risco potencial para o ser humano, recomenda-se que o ropinirol não seja utilizado durante a gravidez exceto se o benefício potencial para o doente seja superior ao risco potencial para o feto.

#### Amamentação

Foi demonstrada a transferência de material relacionado com o ropinirol para o leite de ratos fêmea lactantes. É desconhecido se o ropinirol e os seus metabolitos são excretados no leite humano. O risco para os lactentes não pode ser excluído. O ropinirol pode inibir o aleitamento, pelo que não deverá ser utilizado em mulheres a amamentar.

#### Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos de ropinirol na fertilidade humana. Foram observados efeitos na implantação em estudos de fertilidade feminina em ratos, mas não foram observados efeitos na fertilidade masculina (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes em tratamento com ropinirol e que apresentem alucinações, sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito devem ser informados de forma a evitar conduzir ou realizar atividades onde a vigilância insuficiente poderá colocá-los, e aos outros, em risco de lesões graves ou morte (p. ex. operar máquinas) até que estes efeitos se resolvam (ver secção 4.4).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas notificadas de seguida estão classificadas por sistemas de classes de órgãos e frequência. As frequências obtidas a partir dos ensaios clínicos são determinadas como um excesso de incidência sobre o placebo e estão classificadas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

#### Utilização do ropinirol na Síndrome das Pernas Inquietas

Nos ensaios clínicos da Síndrome das Pernas Inquietas as reações adversas mais frequentes foram as náuseas (em aproximadamente 30% dos doentes). Os efeitos indesejáveis foram normalmente ligeiros a moderados e foram sentidos no início do tratamento ou aquando de um aumento da dose, sendo que poucos doentes abandonaram os ensaios clínicos devido a efeitos indesejáveis.

Encontram-se listados na Tabela 2 as reações adversas referentes ao ropinirol nos ensaios clínicos com duração de 12 semanas numa taxa  $\geq 1,0\%$  acima do placebo, bem

como as reações adversas notificadas pouco frequentemente mas com relação conhecida com o ropinirol.

Tabela 2 Reações adversas notificadas nos ensaios clínicos com duração de 12 semanas na Síndrome das Pernas Inquietas (ropinirol n=309, placebo n=307)

Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Nervosismo
Pouco frequentes	Confusão
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Síncope, sonolência, tonturas (incluindo vertigens)
Vasculopatias	
Pouco frequentes	Hipotensão ortostática, hipotensão
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Vómitos, náuseas
Frequentes	Dor abdominal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Fadiga

Tabela 3 Reações adversas notificadas noutros ensaios clínicos para a Síndrome das Pernas Inquietas

Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes	Alucinações
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes	Agravamento (Augmentation) Rebound matinal (ver secção 4.4)

#### Resolução dos efeitos indesejáveis

Se os doentes sentirem efeitos indesejáveis significativos, deverá considerar-se uma redução da dose. Se o efeito indesejável diminuir, poderá reinstaurar-se uma titulação gradual. Se necessário, podem ser usados medicamentos para combater náuseas que não sejam antagonistas dopaminérgicos de ação central, como a domperidona.

#### Outras experiências com ropinirol

O ropinirol está também indicado no tratamento da doença de Parkinson. Estão descritas abaixo as reações adversas notificadas em doentes com doença de Parkinson, tratados com ropinirol em monoterapia ou em terapêutica concomitante com doses até 24 mg/dia, com uma incidência excessiva sobre o placebo.

Tabela 4 Reações adversas notificadas em ensaios clínicos na doença de Parkinson em doses até 24 mg/dia

Perturbações do foro psiquiátrico	
Frequentes	Alucinações, confusão
Pouco frequentes	Aumento da libido
Doenças do sistema nervoso	

Muito frequentes	Síncope, discinesia, sonolência
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes	Náuseas
Frequentes	Vômitos, dor abdominal, azia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Frequentes	Edema periférico (incluindo edema dos membros inferiores)

Dados do período de pós-comercialização

Reações de hipersensibilidade (incluindo urticária, angioedema, erupção cutânea, prurido).

Foram notificadas reações psicóticas (para além de alucinações) incluindo delírio, ilusão e paranoia.

Agressividade\* (frequência desconhecida)

\* A agressividade tem sido associada a reações psicóticas assim como a sintomas compulsivos.

Perturbações do foro psiquiátrico: Síndrome de desregulação da dopamina (frequência desconhecida).

Perturbações do controlo dos impulsos (frequência desconhecida)

Podem ocorrer casos de jogo patológico, aumento da libido, hipersexualidade, compras ou gastos compulsivos, compulsão alimentar periódica ou ingestão compulsiva de alimentos em doentes em tratamento com agonistas dopaminérgicos incluindo Adartrel. (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Síndrome de privação de agonista da dopamina (frequência desconhecida)

Incluindo apatia, ansiedade, depressão, fadiga, sudação e dor. Podem ocorrer efeitos adversos não-motores ao reduzir gradualmente ou descontinuar agonistas da dopamina, incluindo o ropinirol (ver secção 4.4).

Na doença de Parkinson, o ropinirol está associado a sonolência e tem sido associado pouco frequentemente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) a sonolência diurna excessiva e episódios de adormecimento súbito, no entanto, na Síndrome das Pernas Inquietas este fenómeno é muito raro ( $< 1/10.000$ ).

No decurso da terapêutica com ropinirol, foram referidas pouco frequentemente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) hipotensão ortostática ou hipotensão, raramente graves.

Foram notificados casos muito raros de reações hepáticas ( $< 1/10.000$ ), principalmente aumento das enzimas hepáticas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco



do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem com ropinirol estão relacionados com a sua atividade dopaminérgica. Estes sintomas podem ser aliviados com terapêutica adequada com antagonistas da dopamina, tais como neurolépticos ou metoclopramida.

### 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.5.2 – Sistema Nervoso Central. Antiparkinsonianos.  
Dopaminomiméticos, código ATC: N04BC04.

#### Mecanismo de ação

O ropinirol é um agonista dopaminérgico D2/D3 do tipo não-ergolínico, que estimula os recetores dopaminérgicos estriados.

#### Eficácia clínica

Adartrel deverá ser prescrito apenas em doentes com Síndrome das Pernas Inquietas idiopática moderada a grave. A Síndrome das Pernas Inquietas idiopática moderada a grave é representada tipicamente por doentes que sofrem de insónia ou com um grave desconforto nos membros.

Nos quatro estudos de eficácia com duração de 12 semanas, os doentes com Síndrome das Pernas Inquietas foram aleatorizados por ropinirol ou placebo, tendo sido comparados os efeitos nos valores da escala IRLS na semana 12 com os valores basais. A dose média de ropinirol nos doentes moderados a graves foi de 2,0 mg/dia. Numa análise combinada dos doentes com Síndrome das Pernas Inquietas moderada a grave nos quatro estudos com duração de 12 semanas, as diferenças do tratamento ajustadas para a alteração relativamente aos valores basais, na pontuação total da escala IRLS ao fim de 12 semanas, na Última Observação Realizada (LOCF), na população em Intenção de Tratar, foram de: -4,0 pontos (95% IC -5,6, -2,4;  $p < 0,0001$ , pontuação média IRLS no início do estudo e na semana 12 LOCF: ropinirol 28,4 e 13,5; placebo 28,2 e 17,4).

Um estudo polissonográfico controlado com placebo, com duração de 12 semanas em doentes com Síndrome das Pernas Inquietas, avaliou o efeito do tratamento com ropinirol nos movimentos periódicos das pernas durante o sono. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa nos movimentos periódicos das pernas durante o sono, entre o ropinirol e o placebo desde o início do estudo até à semana 12.

Uma análise combinada dos dados de doentes com Síndrome das Pernas Inquietas moderada a grave, nos quatro estudos controlados com placebo e duração de 12 semanas, indicou que os doentes tratados com ropinirol apresentaram melhorias significativas sobre o grupo a receber placebo no que respeita aos parâmetros da Medical Outcome Study Sleep Scale (valores entre 0-100 exceto quantidade de sono). As diferenças do tratamento ajustadas entre ropinirol e placebo foram: perturbação do sono (-15,2; 95% IC -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), quantidade de sono (0,7 horas; 95% IC 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), adequabilidade de sono (18,6; 95% IC 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) e sonolência diurna (-7,5; 95% IC -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

A eficácia a longo termo foi avaliada num ensaio clínico aleatorizado, duplamente cego e controlado com placebo, com a duração de 26 semanas. Os resultados globais foram de difícil interpretação devido à interação significativa de tratamento entre centros e à elevada proporção de dados em falta. Quando comparado com o placebo, não foi demonstrada a manutenção da eficácia às 26 semanas.

Estudo do efeito do ropinirol sobre a repolarização cardíaca

Um estudo QT completo conduzido em homens e mulheres voluntários saudáveis que receberam doses de 0,5, 1, 2, e 4 mg de ropinirol comprimidos revestidos por película (libertação imediata) uma vez por dia, mostrou um incremento máximo da duração do intervalo QT, na dose de 1 mg, de 3,46 milisegundos (estimativa pontual) comparativamente ao placebo. O limite superior do intervalo de confiança de 95% para o maior efeito médio foi menos de 7,5 milisegundos. O efeito do ropinirol em doses mais elevadas não foi avaliado de forma sistemática.

Os dados clínicos disponíveis de um estudo QT completo não indicaram um risco de prolongamento QT em doses de ropinirol até 4 mg/dia.

Nos estudos clínicos, a maioria dos doentes era de origem caucasiana.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A biodisponibilidade do ropinirol é de aproximadamente 50% (36 a 57%) e a  $C_{m\acute{a}x}$  atinge-se em média 1,5 horas após a administração da dose. Uma refeição rica em gordura diminui a taxa de absorção do ropinirol, tal como demonstrado pelo atraso de 2,6 horas na média da  $T_{max}$  e uma diminuição média de 25% na  $C_{m\acute{a}x}$ .

### Distribuição

A ligação das proteínas plasmáticas ao ropinirol é baixa (10-40%). Devido à sua elevada lipofilia, o ropinirol apresenta um grande volume de distribuição (aproximadamente 7 l/kg).

### Biotransformação

O ropinirol é fundamentalmente eliminado pela enzima CYP1A2 do citocromo P450 e os seus metabolitos são principalmente excretados na urina. Estudos da função dopaminérgica em modelos animais, demonstraram que o principal metabolito é pelo menos 100 vezes menos potente que o ropinirol.

#### Eliminação

O ropinirol é eliminado da circulação sistémica com uma semivida de eliminação média de aproximadamente 6 horas. Não se observou alteração da depuração oral do ropinirol após administração oral única ou repetida. Foi observada uma grande variabilidade interindividual nos parâmetros farmacocinéticos.

#### Linearidade/não linearidade

A farmacocinética do ropinirol é linear no global (C<sub>máx</sub> e AUC) no intervalo terapêutico entre 0,25 mg e 4 mg, após uma administração única e repetida.

#### Características relacionadas com a população

A depuração oral de ropinirol é reduzida em cerca de 15% em doentes idosos (65 anos de idade ou superior) comparando com doentes mais novos. Nos idosos não é necessário o ajuste da dose.

#### Compromisso Renal

Não se observa alteração na farmacocinética do ropinirol em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/min).

Em doentes com doença renal em estado terminal submetidos a hemodiálise regular, a depuração oral de ropinirol é reduzida em cerca de 30%. A depuração oral dos metabolitos SKF-104557 e SKF-89124 é também reduzida em cerca de 80% e 60%, respetivamente. Assim, a dose máxima recomendada é limitada a 3 mg/dia nestes doentes com Síndrome das Pernas Inquietas (ver secção 4.2).

#### População pediátrica

Dados limitados de farmacocinética obtidos em adolescentes (12-17 anos, n=9) indicaram que a exposição sistémica a seguir à administração de doses únicas de 0,125 mg e 0,25 mg foi similar à observada em adultos (ver também secção 4.2; subparágrafo "Crianças e adolescentes").

#### Gravidez

Prevê-se que as alterações fisiológicas durante a gravidez (incluindo a diminuição da atividade da CYP1A2) conduzam gradualmente a um aumento da exposição sistémica materna ao ropinirol (ver também secção 4.6).

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

#### Toxicologia

O perfil toxicológico é principalmente determinado pela atividade farmacológica do ropinirol: alterações do comportamento, hipoprolactinemia, diminuição da pressão arterial e frequência cardíaca, ptose e salivação. Num estudo a longo prazo com a dose mais elevada (50 mg/kg/dia) e apenas em ratos albinos, foi observada degeneração da retina provavelmente associada a elevada exposição à luz.

#### Genotoxicidade

Não foi observada genotoxicidade na bateria de estudos in vitro e in vivo habituais.

#### Carcinogenicidade

Nos estudos com duração de dois anos, realizados em ratos e ratinhos com doses até 50 mg/kg/dia, não se observou evidência de efeito carcinogénico no ratinho. No rato, as únicas lesões relacionadas com o ropinirol foram hiperplasia das células de Leydig e adenoma testicular, resultantes do efeito hipoprolactinémico do ropinirol. Estas lesões são consideradas um fenómeno específico da espécie, pelo que não constituem risco no que respeita à utilização clínica do ropinirol.

#### Toxicidade reprodutiva

Foram observados efeitos na implantação devido ao efeito de diminuição da prolactina de ropinirol em estudos de fertilidade em ratos fêmea. De referir que a prolactina não é essencial para a implantação em humanos.

A administração de ropinirol em doses tóxicas para ratos fêmea grávidas provocou uma diminuição do peso corporal do feto com 60 mg/kg/dia (AUC média em ratos aproximadamente 15 vezes a AUC mais elevada com a Dose Máxima Recomendada para Humanos), aumento da morte fetal com 90 mg/kg/dia (aproximadamente 25 vezes a AUC mais elevada com a Dose Máxima Recomendada para Humanos) e malformações digitais com 150 mg/kg (aproximadamente 40 vezes a AUC mais elevada com a Dose Máxima Recomendada para Humanos). Não ocorreram efeitos teratogénicos no rato com a dose de 120 mg/kg/dia (aproximadamente 30 vezes a AUC máxima com a Dose Máxima Recomendada para Humanos) e não houve indicação de efeitos durante a organogénese no coelho quando foi administrado em monoterapia com a dose de 20 mg/kg (60 vezes a Cmax média no humano com a Dose Máxima Recomendada para Humanos). Contudo, o ropinirol com uma dose de 10 mg/kg (30 vezes a Cmax média no humano com a Dose Máxima Recomendada para Humanos) administrado em coelhos em associação com L-dopa por via oral resultou numa incidência e gravidade superiores de malformações digitais do que a L-dopa em monoterapia.

#### Farmacologia de segurança

Estudos in vitro mostraram que o ropinirol inibe as correntes mediadas por hERG. A CI50 é pelo menos 30 vezes mais elevada que a concentração plasmática máxima esperada em doentes tratados com a mais elevada dose recomendada (4 mg/dia), ver secção 5.1.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica

Estearato de magnésio.

Revestimento:

0,25 mg (branco):

Hipromelose

Macrogol 400

Dióxido de titânio (E171)

Polissorbato 80 (E433).

0,5 mg (amarelo):

Hipromelose

Macrogol 400

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172)

Laca de indigo carmim alumínio (E132).

2 mg (cor-de-rosa):

Hipromelose

Macrogol 400

Dióxido de titânio (E171)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Óxido de ferro vermelho (E172).

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

2 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem.

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de PVC/PE/PVdC-Alumínio/papel resistente à abertura por crianças.

0,25 mg:

Embalagem de 2 ou 12 comprimidos.

0,5 mg:

Embalagem de 28 ou 84 comprimidos.

2 mg:  
Embalagem de 28 ou 84 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda.  
Rua Dr. António Loureiro Borges, 3  
Arquiparque - Miraflores  
1495-131 Algés

#### 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

0,25 mg:  
N.º de registo: 5825583 – 12 comprimidos, 0,25 mg, blister de PVC/PE/PVdC-Alumínio

0,5 mg:  
N.º de registo: 5825682 – 28 comprimidos, 0,5 mg, blister de PVC/PE/PVdC-Alumínio

2 mg:  
N.º de registo: 5825880 – 28 comprimidos, 2 mg, blister de PVC/PE/PVdC-Alumínio

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de maio de 2006

Data da última renovação: 22 de julho de 2010

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO