

**ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS E DOS REQUERENTES E TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Áustria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Áustria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Bélgica		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Bélgica		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Chipre		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
República Checa		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
República Checa		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Dinamarca		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Estónia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Estónia		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Finlândia		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex,		ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
	France					
França	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
França	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Alemanha		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Grécia		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Grécia		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Hungria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Islândia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Islândia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Irlanda		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral



<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Itália		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Itália		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Letónia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Letónia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Lituânia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Luxemburgo		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Luxemburgo		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Países Baixos		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Países Baixos		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Noruega		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Polónia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Polónia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Portugal		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Portugal		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslováquia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Eslovénia		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Eslovénia		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Espanha		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Suécia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Suécia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimido revestido por película	Via oral
Reino Unido		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral



<b>Estado-Membro</b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagens</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Reino Unido		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimido revestido por película	Via oral

## **ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO  
DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO  
INFORMATIVO APRESENTADOS PELA AEAM**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE ADARTREL (ver Anexo I)

A França concedeu uma Autorização de Introdução no Mercado para o ropinirole em 30 de Junho de 2004. Antes de o procedimento de reconhecimento mútuo estar concluído, a Espanha e os Países Baixos desencadearam um processo de consulta junto da AEAM com base no facto de o medicamento representar um risco potencial para a saúde pública por considerarem que a segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com ropinirole na síndrome das pernas inquietas não tinham sido demonstradas.

As questões discutidas no âmbito da consulta foram os dados sobre eficácia provenientes dos ensaios clínicos, em especial no subgrupo de doentes com um impacto funcional, a eficácia e segurança a longo prazo, bem como a relação risco/benefício.

O titular da AIM definiu como doentes que sofrem de síndrome das pernas inquietas (SPI) idiopático grave os doentes que apresentam valores basais iguais ou superiores a 24 pontos na escala internacional do síndrome das pernas inquietas (IRLS). O CHMP considera que esta população de doentes deve ser definida como doentes com síndrome das pernas inquietas idiopático moderado a grave.

De acordo com a literatura, o perfil de tolerância do ropinirole nesta população de doentes deve ser analisado no contexto de uma patologia física que afecta significativamente a qualidade de vida dos doentes, principalmente por estes sofrerem de insónia crónica. Neste contexto, os dados de segurança do ensaio clínico demonstram que o ropinirole apresenta um perfil de tolerância e segurança aceitável nos pacientes com síndrome das pernas inquietas no intervalo terapêutico entre 0,25 mg e 4 mg por dia. Os acontecimentos adversos, nomeadamente náuseas, vómitos, tonturas e sonolência, embora tenham ocorrido com mais frequência no grupo de doentes que receberam ropinirole do que no do placebo, foram, na maioria dos casos, de gravidade ligeira a moderada. Estes acontecimentos foram notificados geralmente durante as primeiras duas semanas de tratamento e a taxa de descontinuação do tratamento no grupo do ropinirole foi baixa e semelhante à taxa de descontinuação no grupo do placebo. A natureza destes acontecimentos é compatível com o perfil de segurança estabelecido do ropinirole e dos medicamentos da classe dos agonistas da dopamina. Foi fornecida uma avaliação detalhada dos acontecimentos adversos mais frequentes na população-alvo (pontuação basal entre 24 e 40 pontos na IRLS). Foram debatidos os acontecimentos adversos específicos dos doentes com SPI, nomeadamente aumento (agravamento dos sintomas) e *rebound*.

A análise dos acontecimentos adversos graves foi irrelevante na totalidade do grupo de doentes envolvidos nos estudos clínicos do ropinirole.

Recentemente, o titular da AIM conduziu um estudo em voluntários saudáveis sobre os efeitos do ropinirole na condução cardíaca. Não foi observado qualquer efeito clinicamente significativo sobre o intervalo QT.

Os dados provenientes do programa de ensaio clínico do ropinirole com estudos até 52 semanas de duração de tratamento com ropinirole são tranquilizadores no que respeita ao significado clínico de potenciais episódios de aumento notificados. As taxas de aumento associadas aos agonistas da dopamina, incluindo o ropinirole, notificadas na literatura são geralmente mais baixas do que as notificadas para a levodopa. E, o que é mais importante, a maioria dos episódios de aumento com o ropinirole foi de significado clínico limitado já que, regra geral, os doentes mantiveram o tratamento, isto é, não houve descontinuação, além de que na maioria dos casos os investigadores não aumentaram a dose de ropinirole em resultado do aumento.

Um fenómeno de *rebound* após a descontinuação do tratamento com ropinirole (*rebound* de fim de tratamento) não é de excluir. Em ensaios clínicos, as pontuações totais médias na IRLS aos 7-10 dias após interrupção da terapêutica foram mais elevadas nos doentes que receberam ropinirole do que nos doentes que receberam o placebo, mas a gravidade dos sintomas não era superior à registada antes de iniciado o tratamento.

O titular da AIM concordou em alterar as secções 4.2 e 5.1 do RCM para especificar que o ropinirole está indicado na síndrome das pernas inquietas idiopático moderado a grave.

Concordou igualmente em especificar na secção 5.1 que, numa avaliação de seguimento, os doentes tratados com ropinirole registaram pontuações superiores na IRLS comparativamente aos tratados com o placebo.

Na população com SPI moderado a grave, o benefício do tratamento com ropinirole pode ser considerado, em todos os resultados medidos, como sendo consistente. No diz respeito ao perfil de segurança, o problema dos efeitos adversos desconfortáveis, como náuseas e vómitos, faz-se sentir principalmente na fase inicial do tratamento, sendo considerado controlável. A avaliação risco/benefício é considerada favorável para o SPI moderado a grave tal como definido no RCM.

Por conseguinte, o CHMP considera que não existem objecções à concessão da Autorização de Introdução no Mercado para o Adartrel no tratamento sintomático do síndrome das pernas inquietas idopático moderado a grave. A Autorização de Introdução no Mercado está sujeita a condições consideradas essenciais para a utilização segura e eficaz do medicamento, nomeadamente a realização de um estudo de longo prazo, com dupla ocultação e controlado por placebo, após a colocação no mercado do medicamento. O RCM alterado é aprovado pelo CHMP.

### **FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Considerando que:

- o motivo da consulta era a demonstração da segurança e eficácia do tratamento a longo prazo com ropinirole no síndrome das pernas inquietas,
- com base na documentação apresentada e na discussão científica no seio do Comité, o Resumo das Características do Medicamento proposto pelo requerente foi alterado nos termos constantes do Anexo III.

**ANEXO III**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO  
INFORMATIVO**

## **A. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

ADARTREL 0,25 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 0,25 mg de ropinirole (sob a forma de cloridrato)

Excipientes:

Lactose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimidos de cor branca e forma oval, com gravação “GS” numa das faces e “MLE” na outra face.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1. Indicações terapêuticas**

ADARTREL está 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 ropinirole deve ser administrado imediatamente antes de deitar, embora a dose possa ser administrada até 3 horas antes. O ropinirole 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 óptima em alguns doentes.

A resposta do doente ao ropinirole deverá ser avaliada após 3 meses de tratamento (ver secção 5.1). Nesse momento deverá ser considerada a dose prescrita e a necessidade de continuação do tratamento. Caso o tratamento seja interrompido por mais do que alguns dias, este deverá ser reiniciado usando a titulação da dose como acima descrito.

### 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 superior a 65 anos a depuração do ropinirole é menor. O aumento da dose deverá ser efectuado gradualmente e titulado relativamente à resposta sintomática.

### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/min) não é necessário efectuar-se qualquer ajuste de dose.

### 4.3. Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes;

Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min);

Insuficiência hepática grave.

### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

O ropinirole 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 ropinirole poderá observar-se um agravamento paradoxal da Síndrome das Pernas Inquietas com início mais precoce dos sintomas (aumento) e recorrência dos sintomas nas primeiras horas da manhã (*rebound* matinal). Se isto ocorrer, o tratamento deverá ser revisto podendo ser considerado o ajuste da dose ou a descontinuação do tratamento.

Na doença de Parkinson, o ropinirole 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 ropinirole. Os doentes que sofreram sonolência e/ou um episódio de adormecimento súbito devem evitar conduzir ou operar máquinas. Além disso, 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 forem superiores aos riscos.

O ropinirole deverá ser administrado com precaução em doentes com insuficiência hepática moderada. Os efeitos indesejáveis deverão ser cuidadosamente monitorizados.

Os doentes com doenças hereditárias raras 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 interacção**

O ropinirole é metabolizado principalmente pela isoenzima CYP1A2 do citocromo P<sub>450</sub>. Um estudo farmacocinético (com uma dose de 2 mg de ropinirole, três vezes por dia) revelou que a ciprofloxacina provoca um aumento da C<sub>max</sub> e da AUC do ropinirole em 60% e 84% respectivamente, com um risco potencial de efeitos adversos. Por isso, em doentes em tratamento com ropinirole, poderá ser necessário ajustar a dose de ropinirole quando forem prescritos ou retirados fármacos que se sabe inibirem a CYP1A2, como por exemplo ciprofloxacina, enoxacina ou fluvoxamina.

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

Com base nos dados de estudos *in vitro*, em doses terapêuticas o ropinirole tem um baixo potencial para inibir o citocromo P<sub>450</sub>. Assim, é pouco provável que o ropinirole possa afectar a farmacocinética de outros fármacos metabolizados pela via do citocromo P<sub>450</sub>.

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 ropinirole.

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

Não se observou qualquer interacção farmacocinética entre o ropinirole e a domperidona (fármaco usado no tratamento de náuseas e vómitos) que justificasse um ajuste da dose de qualquer um dos fármacos. A domperidona antagoniza a actividade dopaminérgica do ropinirole a nível periférico e não ultrapassa a barreira hemato-encefálica, o que explica o seu valor como antiemético em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos com acção central.

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

#### 4.6. Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização do ropinirole em mulheres grávidas.

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 ropinirole não seja utilizado durante a gravidez excepto se o benefício potencial para o doente seja superior ao risco potencial para o feto.

O ropinirole pode inibir o aleitamento, pelo que não deverá ser utilizado em mulheres a amamentar.

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

Os doentes em tratamento com ropinirole e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito devem ser informados para evitar conduzir ou realizar actividades 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

Os efeitos adversos referidos de seguida estão classificados 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 ( $>1/10$ ), frequentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ) ou pouco frequentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ).

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

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

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

Encontram-se listados na Tabela 2 os efeitos adversos referentes ao ropinirole nos ensaios clínicos com duração de 12 semanas numa taxa  $\geq 1,0\%$  acima do placebo, bem como os efeitos adversos reportados pouco frequentemente mas com relação conhecida com o ropinirole.

Tabela 2: Efeitos adversos reportados nos ensaios clínicos com duração de 12 semanas na Síndrome das Pernas Inquietas (ropinirole n=309, placebo n=307)

<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	Nervosismo
Pouco frequentes	Confusão
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	Síncope, sonolência, tonturas (incluindo vertigens)
<i>Vasculopatias</i>	
Pouco frequentes	Hipotensão postural, hipotensão
<i>Doenças gastrintestinais</i>	
Muito frequentes	Vómitos, náuseas
Frequentes	Dor abdominal
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	

Frequentes	Fadiga
------------	--------

Foram notificadas pouco frequentemente alucinações nos estudos de longa duração sem ocultação.

Durante o tratamento com ropinirole poderá observar-se um agravamento paradoxal da Síndrome das Pernas Inquietas com início mais precoce dos sintomas (aumento) e recorrência dos sintomas nas primeiras horas da manhã (*rebound* matinal).

#### Resolução dos efeitos adversos

Se os doentes sentirem efeitos adversos significativos deverá considerar-se uma redução da dose. Se os efeitos adversos diminuírem, poderá reinstituir-se uma titulação gradual. Se necessário, podem ser usados medicamentos para combater náuseas que não sejam antagonistas dopaminérgicos de acção central, como a domperidona.

#### Outras experiências com ropinirole

O ropinirole está também indicado no tratamento da doença de Parkinson. Estão descritos abaixo os efeitos adversos notificados, num excesso de incidência sobre o placebo, em doentes com doença de Parkinson, tratados com ropinirole em monoterapia ou em terapêutica de associação com doses até 24 mg/dia.

Tabela 3: Efeitos adversos reportados em ensaios clínicos na doença de Parkinson em doses até 24 mg/dia

<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	Alucinações, confusão
Pouco frequentes	Aumento da libido
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes	Síncope, discinesia, sonolência
<i>Doenças gastrintestinais</i>	
Muito frequentes	Náuseas
Frequentes	Vómitos, dor abdominal, azia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	Edema dos membros inferiores

#### Dados do período de pós-comercialização

Na doença de Parkinson, o ropinirole está associado a sonolência e tem sido associado pouco frequentemente (>1/1000, <1/100) a sonolência diurna excessiva e episódios de adormecimento súbito, no entanto na Síndrome das Pernas Inquietas este fenómeno é muito raro (<1/10000).

No decurso da terapêutica com ropinirole, foram referidas pouco frequentemente (>1/1000, <1/100) hipotensão postural ou hipotensão, raramente graves.

Foram notificados casos muito raros de reacções hepáticas (<1/10000), principalmente aumento das enzimas hepáticas.

#### **4.9. Sobredosagem**

Pensa-se que os sintomas de sobredosagem com ropinirole estejam relacionados com a sua actividade 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: Agonista da dopamina, Código ATC: N04BC04.

#### Mecanismo de acção

O ropinirole é um agonista dopaminérgico D2/D3 do tipo não-ergolínico, que estimula os receptores 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 ropinirole ou placebo, tendo sido comparados os efeitos nos valores da escala IRLS na semana 12 com os valores basais. A dose média de ropinirole 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: ropinirole 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 ropinirole nos movimentos periódicos das pernas durante o sono. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o ropinirole e o placebo desde o início do estudo até à semana 12, nos movimentos periódicos durante o sono.

Apesar de não estarem disponíveis dados suficientes para demonstrar adequadamente a eficácia a longo prazo do ropinirole na Síndrome das Pernas Inquietas (ver secção 4.2), num estudo com duração de 36 semanas, os doentes que mantiveram a terapêutica com ropinirole demonstraram uma taxa de recaída significativamente menor comparativamente com os doentes do grupo placebo (33% versus 58%,  $p = 0,0156$ ).

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 ropinirole apresentaram melhorias significativas sobre o grupo a receber placebo no que respeita aos parâmetros da *Medical Outcome Study Sleep Scale* (valores entre 0-100 excepto quantidade de sono). As diferenças do tratamento ajustadas entre ropinirole 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;  $p < 0,0001$ ).

Não poderá ser excluído o fenómeno de *rebound* após a descontinuação do tratamento com ropinirole (*rebound* de fim de tratamento). Nos ensaios clínicos, apesar dos valores médios de IRLS 7-10 dias após a descontinuação do tratamento terem sido mais elevados nos doentes tratados com ropinirole do que nos doentes a receber placebo, a gravidade dos sintomas após descontinuação da terapêutica não excedeu na generalidade a avaliação inicial efectuada nos doentes tratados com ropinirole.

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

## 5.2. Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A biodisponibilidade do ropinirole é de aproximadamente 50% (36 a 57%) e a  $C_{\text{máx}}$  atinge-se em média 1,5 horas após a administração da dose. Na presença de alimentos, a  $C_{\text{máx}}$  demora aproximadamente mais 2,6 horas até ser atingida e o pico plasmático é reduzido em 25%, sem efeitos na quantidade biodisponível. A biodisponibilidade do ropinirole apresenta uma grande variação inter-individual.

### Distribuição

A ligação do ropinirole às proteínas plasmáticas não é elevada (<40%) e não tem efeito na distribuição que é muito extensa (volume de distribuição cerca de 7 l/kg).

### Metabolismo

O ropinirole é metabolizado principalmente pela isoforma CYP1A2 do citocromo P<sub>450</sub>. Nenhum dos vários metabolitos formados está envolvido na actividade resultante do produto e estudos da função dopaminérgica em modelos animais, demonstraram que o seu principal metabolito tem uma potência 100 vezes inferior à do ropinirole.

### Eliminação

O ropinirole inalterado e os seus metabolitos são excretados principalmente pelos rins. O tempo de semi-vida de eliminação do ropinirole é em média de 6 horas.

### Linearidade

A farmacocinética do ropinirole é linear ( $C_{\text{máx}}$  e AUC) no intervalo terapêutico entre 0,25 mg e 4 mg, após uma administração única e repetida.

### Características relacionadas com a população

Em doentes com idade superior a 65 anos, poderá ocorrer uma redução da depuração sistémica do ropinirole em cerca de 30%.

Não se observa alteração na farmacocinética do ropinirole em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/min). Não estão disponíveis dados em doentes com insuficiência renal grave.

## 5.3. Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia: o perfil toxicológico é principalmente determinado pela actividade farmacológica do fármaco: alterações do comportamento, hipoprolactinemia, diminuição da pressão arterial e frequência cardíaca, ptose e salivação. Num estudo a longo prazo com uma dose elevada (50 mg/kg) 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, não se observou evidência de efeito carcinogénico no ratinho. No rato, as únicas lesões relacionadas com o fármaco foram hiperplasia das células de Leydig e adenoma testicular, resultantes do efeito hipoprolactínico do ropinirole. Estas lesões são consideradas um fenómeno específico da espécie, pelo que não constituem risco no que respeita à utilização clínica do ropinirole.

Toxicidade reprodutiva: a administração de ropinirole em doses tóxicas para ratos fêmea grávidas provocou uma diminuição do peso corporal do feto com 60 mg/kg (aproximadamente 15 vezes a AUC

com doses máximas nos humanos), aumento da morte fetal com 90 mg/kg (aproximadamente 25 vezes a AUC com doses máximas nos humanos) e malformações nos dedos com 150 mg/kg (aproximadamente 40 vezes a AUC com doses máximas nos humanos). Não ocorreram efeitos teratogênicos no rato com a dose de 120 mg/kg (aproximadamente 30 vezes a AUC com doses máximas nos humanos) e não houve indicação de efeitos no desenvolvimento do coelho.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Lactose monohidratada  
Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio.

#### Revestimento:

Hipromelose  
Macrogol 400  
Dióxido de titânio (E171)  
Polissorbato 80 (E433).

### **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.

### **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de PVC/PCTFE/Alumínio.

Embalagem de 2 ou 12 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6. Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

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

Laboratório GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
França  
tel +33 1 39 178000

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

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

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/YYYY}

[A ser completado nacionalmente]

## **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

ADARTREL 0,5 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 0,5 mg de ropinirole (sob a forma de cloridrato)

Excipientes:

Lactose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimidos de cor amarela e forma oval, com gravação “GS” numa das faces e “TES” na outra face.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1. Indicações terapêuticas**

ADARTREL está 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 ropinirole deve ser administrado imediatamente antes de deitar, embora a dose possa ser administrada até 3 horas antes. O ropinirole 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 óptima em alguns doentes.

A resposta do doente ao ropinirole deverá ser avaliada após 3 meses de tratamento (ver secção 5.1). Nesse momento deverá ser considerada a dose prescrita e a necessidade de continuação do tratamento. Caso o tratamento seja interrompido por mais do que alguns dias, este deverá ser reiniciado usando a titulação da dose como acima descrito.

### 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 superior a 65 anos a depuração do ropinirole é menor. O aumento da dose deverá ser efectuado gradualmente e titulado relativamente à resposta sintomática.

### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/min) não é necessário efectuar-se qualquer ajuste de dose.

### 4.3. Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes;

Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min);

Insuficiência hepática grave.

### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

O ropinirole 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 ropinirole poderá observar-se um agravamento paradoxal da Síndrome das Pernas Inquietas com início mais precoce dos sintomas (aumento) e recorrência dos sintomas nas primeiras horas da manhã (*rebound* matinal). Se isto ocorrer, o tratamento deverá ser revisto podendo ser considerado o ajuste da dose ou a descontinuação do tratamento.

Na doença de Parkinson, o ropinirole 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 ropinirole. Os doentes que sofreram sonolência e/ou um episódio de adormecimento súbito devem evitar conduzir ou operar máquinas. Além disso, 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 forem superiores aos riscos.

O ropinirole deverá ser administrado com precaução em doentes com insuficiência hepática moderada. Os efeitos indesejáveis deverão ser cuidadosamente monitorizados.

Os doentes com doenças hereditárias raras 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 interacção**

O ropinirole é metabolizado principalmente pela isoenzima CYP1A2 do citocromo P<sub>450</sub>. Um estudo farmacocinético (com uma dose de 2 mg de ropinirole, três vezes por dia) revelou que a ciprofloxacina provoca um aumento da C<sub>max</sub> e da AUC do ropinirole em 60% e 84% respectivamente, com um risco potencial de efeitos adversos. Por isso, em doentes em tratamento com ropinirole, poderá ser necessário ajustar a dose de ropinirole quando forem prescritos ou retirados fármacos que se sabe inibirem a CYP1A2, como por exemplo ciprofloxacina, enoxacina ou fluvoxamina.

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

Com base nos dados de estudos *in vitro*, em doses terapêuticas o ropinirole tem um baixo potencial para inibir o citocromo P<sub>450</sub>. Assim, é pouco provável que o ropinirole possa afectar a farmacocinética de outros fármacos metabolizados pela via do citocromo P<sub>450</sub>.

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 ropinirole.

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

Não se observou qualquer interacção farmacocinética entre o ropinirole e a domperidona (fármaco usado no tratamento de náuseas e vómitos) que justificasse um ajuste da dose de qualquer um dos fármacos. A domperidona antagoniza a actividade dopaminérgica do ropinirole a nível periférico e não ultrapassa a barreira hemato-encefálica, o que explica o seu valor como antiemético em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos com acção central.

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

#### 4.6. Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização do ropinirole em mulheres grávidas.

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 ropinirole não seja utilizado durante a gravidez excepto se o benefício potencial para o doente seja superior ao risco potencial para o feto.

O ropinirole pode inibir o aleitamento, pelo que não deverá ser utilizado em mulheres a amamentar.

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

Os doentes em tratamento com ropinirole e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito devem ser informados para evitar conduzir ou realizar actividades 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

Os efeitos adversos referidos de seguida estão classificados 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 ( $>1/10$ ), frequentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ) ou pouco frequentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ).

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

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

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

Encontram-se listados na Tabela 2 os efeitos adversos referentes ao ropinirole nos ensaios clínicos com duração de 12 semanas numa taxa  $\geq 1,0\%$  acima do placebo, bem como os efeitos adversos reportados pouco frequentemente mas com relação conhecida com o ropinirole.

Tabela 2: Efeitos adversos reportados nos ensaios clínicos com duração de 12 semanas na Síndrome das Pernas Inquietas (ropinirole n=309, placebo n=307)

<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	Nervosismo
Pouco frequentes	Confusão
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	Síncope, sonolência, tonturas (incluindo vertigens)
<i>Vasculopatias</i>	
Pouco frequentes	Hipotensão postural, hipotensão
<i>Doenças gastrintestinais</i>	
Muito frequentes	Vómitos, náuseas
Frequentes	Dor abdominal
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	

Frequentes	Fadiga
------------	--------

Foram notificadas pouco frequentemente alucinações nos estudos de longa duração sem ocultação.

Durante o tratamento com ropinirole poderá observar-se um agravamento paradoxal da Síndrome das Pernas Inquietas com início mais precoce dos sintomas (aumento) e recorrência dos sintomas nas primeiras horas da manhã (*rebound* matinal).

#### Resolução dos efeitos adversos

Se os doentes sentirem efeitos adversos significativos deverá considerar-se uma redução da dose. Se os efeitos adversos diminuírem, poderá reinstituir-se uma titulação gradual. Se necessário, podem ser usados medicamentos para combater náuseas que não sejam antagonistas dopaminérgicos de acção central, como a domperidona.

#### Outras experiências com ropinirole

O ropinirole está também indicado no tratamento da doença de Parkinson. Estão descritos abaixo os efeitos adversos notificados, num excesso de incidência sobre o placebo, em doentes com doença de Parkinson, tratados com ropinirole em monoterapia ou em terapêutica de associação com doses até 24 mg/dia.

Tabela 3: Efeitos adversos reportados em ensaios clínicos na doença de Parkinson em doses até 24 mg/dia

<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	Alucinações, confusão
Pouco frequentes	Aumento da libido
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes	Síncope, discinesia, sonolência
<i>Doenças gastrintestinais</i>	
Muito frequentes	Náuseas
Frequentes	Vómitos, dor abdominal, azia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	Edema dos membros inferiores

#### Dados do período de pós-comercialização

Na doença de Parkinson, o ropinirole está associado a sonolência e tem sido associado pouco frequentemente (>1/1000, <1/100) a sonolência diurna excessiva e episódios de adormecimento súbito, no entanto na Síndrome das Pernas Inquietas este fenómeno é muito raro (<1/10000).

No decurso da terapêutica com ropinirole, foram referidas pouco frequentemente (>1/1000, <1/100) hipotensão postural ou hipotensão, raramente graves.

Foram notificados casos muito raros de reacções hepáticas (<1/10000), principalmente aumento das enzimas hepáticas.

#### **4.9. Sobredosagem**

Pensa-se que os sintomas de sobredosagem com ropinirole estejam relacionados com a sua actividade 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: Agonista da dopamina, Código ATC: N04BC04.

#### Mecanismo de acção

O ropinirole é um agonista dopaminérgico D2/D3 do tipo não-ergolínico, que estimula os receptores 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 ropinirole ou placebo, tendo sido comparados os efeitos nos valores da escala IRLS na semana 12 com os valores basais. A dose média de ropinirole 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: ropinirole 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 ropinirole nos movimentos periódicos das pernas durante o sono. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o ropinirole e o placebo desde o início do estudo até à semana 12, nos movimentos periódicos durante o sono.

Apesar de não estarem disponíveis dados suficientes para demonstrar adequadamente a eficácia a longo prazo do ropinirole na Síndrome das Pernas Inquietas (ver secção 4.2), num estudo com duração de 36 semanas, os doentes que mantiveram a terapêutica com ropinirole demonstraram uma taxa de recaída significativamente menor comparativamente com os doentes do grupo placebo (33% versus 58%,  $p = 0,0156$ ).

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 ropinirole apresentaram melhorias significativas sobre o grupo a receber placebo no que respeita aos parâmetros da *Medical Outcome Study Sleep Scale* (valores entre 0-100 excepto quantidade de sono). As diferenças do tratamento ajustadas entre ropinirole 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;  $p < 0,0001$ ).

Não poderá ser excluído o fenómeno de *rebound* após a descontinuação do tratamento com ropinirole (*rebound* de fim de tratamento). Nos ensaios clínicos, apesar dos valores médios de IRLS 7-10 dias após a descontinuação do tratamento terem sido mais elevados nos doentes tratados com ropinirole do que nos doentes a receber placebo, a gravidade dos sintomas após descontinuação da terapêutica não excedeu na generalidade a avaliação inicial efectuada nos doentes tratados com ropinirole.

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

## 5.2. Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A biodisponibilidade do ropinirole é de aproximadamente 50% (36 a 57%) e a  $C_{\text{máx}}$  atinge-se em média 1,5 horas após a administração da dose. Na presença de alimentos, a  $C_{\text{máx}}$  demora aproximadamente mais 2,6 horas até ser atingida e o pico plasmático é reduzido em 25%, sem efeitos na quantidade biodisponível. A biodisponibilidade do ropinirole apresenta uma grande variação inter-individual.

### Distribuição

A ligação do ropinirole às proteínas plasmáticas não é elevada (<40%) e não tem efeito na distribuição que é muito extensa (volume de distribuição cerca de 7 l/kg).

### Metabolismo

O ropinirole é metabolizado principalmente pela isoforma CYP1A2 do citocromo P<sub>450</sub>. Nenhum dos vários metabolitos formados está envolvido na actividade resultante do produto e estudos da função dopaminérgica em modelos animais, demonstraram que o seu principal metabolito tem uma potência 100 vezes inferior à do ropinirole.

### Eliminação

O ropinirole inalterado e os seus metabolitos são excretados principalmente pelos rins. O tempo de semi-vida de eliminação do ropinirole é em média de 6 horas.

### Linearidade

A farmacocinética do ropinirole é linear ( $C_{\text{máx}}$  e AUC) no intervalo terapêutico entre 0,25 mg e 4 mg, após uma administração única e repetida.

### Características relacionadas com a população

Em doentes com idade superior a 65 anos, poderá ocorrer uma redução da depuração sistémica do ropinirole em cerca de 30%.

Não se observa alteração na farmacocinética do ropinirole em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/min). Não estão disponíveis dados em doentes com insuficiência renal grave.

## 5.3. Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia: o perfil toxicológico é principalmente determinado pela actividade farmacológica do fármaco: alterações do comportamento, hipoprolactinemia, diminuição da pressão arterial e frequência cardíaca, ptose e salivação. Num estudo a longo prazo com uma dose elevada (50 mg/kg) 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, não se observou evidência de efeito carcinogénico no ratinho. No rato, as únicas lesões relacionadas com o fármaco foram hiperplasia das células de Leydig e adenoma testicular, resultantes do efeito hipoprolactínemico do ropinirole. Estas lesões são consideradas um fenómeno específico da espécie, pelo que não constituem risco no que respeita à utilização clínica do ropinirole.

Toxicidade reprodutiva: a administração de ropinirole em doses tóxicas para ratos fêmea grávidas provocou uma diminuição do peso corporal do feto com 60 mg/kg (aproximadamente 15 vezes a AUC

com doses máximas nos humanos), aumento da morte fetal com 90 mg/kg (aproximadamente 25 vezes a AUC com doses máximas nos humanos) e malformações nos dedos com 150 mg/kg (aproximadamente 40 vezes a AUC com doses máximas nos humanos). Não ocorreram efeitos teratogênicos no rato com a dose de 120 mg/kg (aproximadamente 30 vezes a AUC com doses máximas nos humanos) e não houve indicação de efeitos no desenvolvimento do coelho.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Lactose monohidratada  
Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio.

#### Revestimento:

Hipromelose  
Macrogol 400  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Óxido de ferro vermelho (E172)  
Laca de indigo carmim alumínio (E132).

### **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.

### **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de PVC/PCTFE/Alumínio.

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.

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

Laboratório GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
França  
tel +33 1 39 178000

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

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

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/YYYY}

[A ser completado nacionalmente]



## **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

ADARTREL 1 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 1 mg de ropinirole (sob a forma de cloridrato)

Excipientes:

Lactose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimidos de cor verde e forma oval, com gravação “GS” numa das faces e “SJG” na outra face.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1. Indicações terapêuticas**

ADARTREL está 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 ropinirole deve ser administrado imediatamente antes de deitar, embora a dose possa ser administrada até 3 horas antes. O ropinirole 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 óptima em alguns doentes.

A resposta do doente ao ropinirole deverá ser avaliada após 3 meses de tratamento (ver secção 5.1). Nesse momento deverá ser considerada a dose prescrita e a necessidade de continuação do tratamento. Caso o tratamento seja interrompido por mais do que alguns dias, este deverá ser reiniciado usando a titulação da dose como acima descrito.

### 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 superior a 65 anos a depuração do ropinirole é menor. O aumento da dose deverá ser efectuado gradualmente e titulado relativamente à resposta sintomática.

### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/min) não é necessário efectuar-se qualquer ajuste de dose.

### 4.3. Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes;

Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min);

Insuficiência hepática grave.

### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

O ropinirole 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 ropinirole poderá observar-se um agravamento paradoxal da Síndrome das Pernas Inquietas com início mais precoce dos sintomas (aumento) e recorrência dos sintomas nas primeiras horas da manhã (*rebound* matinal). Se isto ocorrer, o tratamento deverá ser revisto podendo ser considerado o ajuste da dose ou a descontinuação do tratamento.

Na doença de Parkinson, o ropinirole 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 ropinirole. Os doentes que sofreram sonolência e/ou um episódio de adormecimento súbito devem evitar conduzir ou operar máquinas. Além disso, 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 forem superiores aos riscos.

O ropinirole deverá ser administrado com precaução em doentes com insuficiência hepática moderada. Os efeitos indesejáveis deverão ser cuidadosamente monitorizados.

Os doentes com doenças hereditárias raras 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 interacção**

O ropinirole é metabolizado principalmente pela isoenzima CYP1A2 do citocromo P<sub>450</sub>. Um estudo farmacocinético (com uma dose de 2 mg de ropinirole, três vezes por dia) revelou que a ciprofloxacina provoca um aumento da C<sub>max</sub> e da AUC do ropinirole em 60% e 84% respectivamente, com um risco potencial de efeitos adversos. Por isso, em doentes em tratamento com ropinirole, poderá ser necessário ajustar a dose de ropinirole quando forem prescritos ou retirados fármacos que se sabe inibirem a CYP1A2, como por exemplo ciprofloxacina, enoxacina ou fluvoxamina.

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

Com base nos dados de estudos *in vitro*, em doses terapêuticas o ropinirole tem um baixo potencial para inibir o citocromo P<sub>450</sub>. Assim, é pouco provável que o ropinirole possa afectar a farmacocinética de outros fármacos metabolizados pela via do citocromo P<sub>450</sub>.

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 ropinirole.

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

Não se observou qualquer interacção farmacocinética entre o ropinirole e a domperidona (fármaco usado no tratamento de náuseas e vómitos) que justificasse um ajuste da dose de qualquer um dos fármacos. A domperidona antagoniza a actividade dopaminérgica do ropinirole a nível periférico e não ultrapassa a barreira hemato-encefálica, o que explica o seu valor como antiemético em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos com acção central.

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

#### 4.6. Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização do ropinirole em mulheres grávidas.

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 ropinirole não seja utilizado durante a gravidez excepto se o benefício potencial para o doente seja superior ao risco potencial para o feto.

O ropinirole pode inibir o aleitamento, pelo que não deverá ser utilizado em mulheres a amamentar.

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

Os doentes em tratamento com ropinirole e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito devem ser informados para evitar conduzir ou realizar actividades 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

Os efeitos adversos referidos de seguida estão classificados 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 ( $>1/10$ ), frequentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ) ou pouco frequentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ).

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

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

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

Encontram-se listados na Tabela 2 os efeitos adversos referentes ao ropinirole nos ensaios clínicos com duração de 12 semanas numa taxa  $\geq 1,0\%$  acima do placebo, bem como os efeitos adversos reportados pouco frequentemente mas com relação conhecida com o ropinirole.

Tabela 2: Efeitos adversos reportados nos ensaios clínicos com duração de 12 semanas na Síndrome das Pernas Inquietas (ropinirole n=309, placebo n=307)

<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	Nervosismo
Pouco frequentes	Confusão
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	Síncope, sonolência, tonturas (incluindo vertigens)
<i>Vasculopatias</i>	
Pouco frequentes	Hipotensão postural, hipotensão
<i>Doenças gastrintestinais</i>	
Muito frequentes	Vómitos, náuseas
Frequentes	Dor abdominal
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	

Frequentes	Fadiga
------------	--------

Foram notificadas pouco frequentemente alucinações nos estudos de longa duração sem ocultação.

Durante o tratamento com ropinirole poderá observar-se um agravamento paradoxal da Síndrome das Pernas Inquietas com início mais precoce dos sintomas (aumento) e recorrência dos sintomas nas primeiras horas da manhã (*rebound* matinal).

#### Resolução dos efeitos adversos

Se os doentes sentirem efeitos adversos significativos deverá considerar-se uma redução da dose. Se os efeitos adversos diminuírem, poderá reinstituir-se uma titulação gradual. Se necessário, podem ser usados medicamentos para combater náuseas que não sejam antagonistas dopaminérgicos de acção central, como a domperidona.

#### Outras experiências com ropinirole

O ropinirole está também indicado no tratamento da doença de Parkinson. Estão descritos abaixo os efeitos adversos notificados, num excesso de incidência sobre o placebo, em doentes com doença de Parkinson, tratados com ropinirole em monoterapia ou em terapêutica de associação com doses até 24 mg/dia.

Tabela 3: Efeitos adversos reportados em ensaios clínicos na doença de Parkinson em doses até 24 mg/dia

<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	Alucinações, confusão
Pouco frequentes	Aumento da libido
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes	Síncope, discinesia, sonolência
<i>Doenças gastrintestinais</i>	
Muito frequentes	Náuseas
Frequentes	Vómitos, dor abdominal, azia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	Edema dos membros inferiores

#### Dados do período de pós-comercialização

Na doença de Parkinson, o ropinirole está associado a sonolência e tem sido associado pouco frequentemente (>1/1000, <1/100) a sonolência diurna excessiva e episódios de adormecimento súbito, no entanto na Síndrome das Pernas Inquietas este fenómeno é muito raro (<1/10000).

No decurso da terapêutica com ropinirole, foram referidas pouco frequentemente (>1/1000, <1/100) hipotensão postural ou hipotensão, raramente graves.

Foram notificados casos muito raros de reacções hepáticas (<1/10000), principalmente aumento das enzimas hepáticas.

#### **4.9. Sobredosagem**

Pensa-se que os sintomas de sobredosagem com ropinirole estejam relacionados com a sua actividade 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: Agonista da dopamina, Código ATC: N04BC04.

#### Mecanismo de acção

O ropinirole é um agonista dopaminérgico D2/D3 do tipo não-ergolínico, que estimula os receptores 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 ropinirole ou placebo, tendo sido comparados os efeitos nos valores da escala IRLS na semana 12 com os valores basais. A dose média de ropinirole 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: ropinirole 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 ropinirole nos movimentos periódicos das pernas durante o sono. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o ropinirole e o placebo desde o início do estudo até à semana 12, nos movimentos periódicos durante o sono.

Apesar de não estarem disponíveis dados suficientes para demonstrar adequadamente a eficácia a longo prazo do ropinirole na Síndrome das Pernas Inquietas (ver secção 4.2), num estudo com duração de 36 semanas, os doentes que mantiveram a terapêutica com ropinirole demonstraram uma taxa de recaída significativamente menor comparativamente com os doentes do grupo placebo (33% versus 58%,  $p = 0,0156$ ).

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 ropinirole apresentaram melhorias significativas sobre o grupo a receber placebo no que respeita aos parâmetros da *Medical Outcome Study Sleep Scale* (valores entre 0-100 excepto quantidade de sono). As diferenças do tratamento ajustadas entre ropinirole 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;  $p < 0,0001$ ).

Não poderá ser excluído o fenómeno de *rebound* após a descontinuação do tratamento com ropinirole (*rebound* de fim de tratamento). Nos ensaios clínicos, apesar dos valores médios de IRLS 7-10 dias após a descontinuação do tratamento terem sido mais elevados nos doentes tratados com ropinirole do que nos doentes a receber placebo, a gravidade dos sintomas após descontinuação da terapêutica não excedeu na generalidade a avaliação inicial efectuada nos doentes tratados com ropinirole.

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

## 5.2. Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A biodisponibilidade do ropinirole é de aproximadamente 50% (36 a 57%) e a  $C_{\text{máx}}$  atinge-se em média 1,5 horas após a administração da dose. Na presença de alimentos, a  $C_{\text{máx}}$  demora aproximadamente mais 2,6 horas até ser atingida e o pico plasmático é reduzido em 25%, sem efeitos na quantidade biodisponível. A biodisponibilidade do ropinirole apresenta uma grande variação inter-individual.

### Distribuição

A ligação do ropinirole às proteínas plasmáticas não é elevada (<40%) e não tem efeito na distribuição que é muito extensa (volume de distribuição cerca de 7 l/kg).

### Metabolismo

O ropinirole é metabolizado principalmente pela isoforma CYP1A2 do citocromo  $P_{450}$ . Nenhum dos vários metabolitos formados está envolvido na actividade resultante do produto e estudos da função dopaminérgica em modelos animais, demonstraram que o seu principal metabolito tem uma potência 100 vezes inferior à do ropinirole.

### Eliminação

O ropinirole inalterado e os seus metabolitos são excretados principalmente pelos rins. O tempo de semi-vida de eliminação do ropinirole é em média de 6 horas.

### Linearidade

A farmacocinética do ropinirole é linear ( $C_{\text{máx}}$  e AUC) no intervalo terapêutico entre 0,25 mg e 4 mg, após uma administração única e repetida.

### Características relacionadas com a população

Em doentes com idade superior a 65 anos, poderá ocorrer uma redução da depuração sistémica do ropinirole em cerca de 30%.

Não se observa alteração na farmacocinética do ropinirole em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/min). Não estão disponíveis dados em doentes com insuficiência renal grave.

## 5.3. Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia: o perfil toxicológico é principalmente determinado pela actividade farmacológica do fármaco: alterações do comportamento, hipoprolactinemia, diminuição da pressão arterial e frequência cardíaca, ptose e salivação. Num estudo a longo prazo com uma dose elevada (50 mg/kg) 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, não se observou evidência de efeito carcinogénico no ratinho. No rato, as únicas lesões relacionadas com o fármaco foram hiperplasia das células de Leydig e adenoma testicular, resultantes do efeito hipoprolactínemico do ropinirole. Estas lesões são consideradas um fenómeno específico da espécie, pelo que não constituem risco no que respeita à utilização clínica do ropinirole.

Toxicidade reprodutiva: a administração de ropinirole em doses tóxicas para ratos fêmea grávidas provocou uma diminuição do peso corporal do feto com 60 mg/kg (aproximadamente 15 vezes a AUC

com doses máximas nos humanos), aumento da morte fetal com 90 mg/kg (aproximadamente 25 vezes a AUC com doses máximas nos humanos) e malformações nos dedos com 150 mg/kg (aproximadamente 40 vezes a AUC com doses máximas nos humanos). Não ocorreram efeitos teratogênicos no rato com a dose de 120 mg/kg (aproximadamente 30 vezes a AUC com doses máximas nos humanos) e não houve indicação de efeitos no desenvolvimento do coelho.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Lactose monohidratada  
Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio.

#### Revestimento:

Hipromelose  
Macrogol 400  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)  
Laca de indigo carmim alumínio (E132).

### **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.

### **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de PVC/PCTFE/Alumínio.

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.

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

Laboratório GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
França  
tel +33 1 39 178000

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

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

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/YYYY}

[A ser completado nacionalmente]

## **1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

ADARTREL 2 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido contém 2 mg de ropinirole (sob a forma de cloridrato)

Excipientes:

Lactose

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

Comprimidos de cor rosa e forma oval, com gravação “GS” numa das faces e “GYG” na outra face.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1. Indicações terapêuticas**

ADARTREL está 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 ropinirole deve ser administrado imediatamente antes de deitar, embora a dose possa ser administrada até 3 horas antes. O ropinirole 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 óptima em alguns doentes.

A resposta do doente ao ropinirole deverá ser avaliada após 3 meses de tratamento (ver secção 5.1). Nesse momento deverá ser considerada a dose prescrita e a necessidade de continuação do tratamento. Caso o tratamento seja interrompido por mais do que alguns dias, este deverá ser reiniciado usando a titulação da dose como acima descrito.

### 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 superior a 65 anos a depuração do ropinirole é menor. O aumento da dose deverá ser efectuado gradualmente e titulado relativamente à resposta sintomática.

### Insuficiência renal

Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/min) não é necessário efectuar-se qualquer ajuste de dose.

### 4.3. Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes;

Insuficiência renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min);

Insuficiência hepática grave.

### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

O ropinirole 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 ropinirole poderá observar-se um agravamento paradoxal da Síndrome das Pernas Inquietas com início mais precoce dos sintomas (aumento) e recorrência dos sintomas nas primeiras horas da manhã (*rebound* matinal). Se isto ocorrer, o tratamento deverá ser revisto podendo ser considerado o ajuste da dose ou a descontinuação do tratamento.

Na doença de Parkinson, o ropinirole 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 ropinirole. Os doentes que sofreram sonolência e/ou um episódio de adormecimento súbito devem evitar conduzir ou operar máquinas. Além disso, 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 forem superiores aos riscos.

O ropinirole deverá ser administrado com precaução em doentes com insuficiência hepática moderada. Os efeitos indesejáveis deverão ser cuidadosamente monitorizados.

Os doentes com doenças hereditárias raras 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 interacção**

O ropinirole é metabolizado principalmente pela isoenzima CYP1A2 do citocromo P<sub>450</sub>. Um estudo farmacocinético (com uma dose de 2 mg de ropinirole, três vezes por dia) revelou que a ciprofloxacina provoca um aumento da C<sub>max</sub> e da AUC do ropinirole em 60% e 84% respectivamente, com um risco potencial de efeitos adversos. Por isso, em doentes em tratamento com ropinirole, poderá ser necessário ajustar a dose de ropinirole quando forem prescritos ou retirados fármacos que se sabe inibirem a CYP1A2, como por exemplo ciprofloxacina, enoxacina ou fluvoxamina.

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

Com base nos dados de estudos *in vitro*, em doses terapêuticas o ropinirole tem um baixo potencial para inibir o citocromo P<sub>450</sub>. Assim, é pouco provável que o ropinirole possa afectar a farmacocinética de outros fármacos metabolizados pela via do citocromo P<sub>450</sub>.

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 ropinirole.

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

Não se observou qualquer interacção farmacocinética entre o ropinirole e a domperidona (fármaco usado no tratamento de náuseas e vómitos) que justificasse um ajuste da dose de qualquer um dos fármacos. A domperidona antagoniza a actividade dopaminérgica do ropinirole a nível periférico e não ultrapassa a barreira hemato-encefálica, o que explica o seu valor como antiemético em doentes tratados com agonistas dopaminérgicos com acção central.

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

#### 4.6. Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização do ropinirole em mulheres grávidas.

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 ropinirole não seja utilizado durante a gravidez excepto se o benefício potencial para o doente seja superior ao risco potencial para o feto.

O ropinirole pode inibir o aleitamento, pelo que não deverá ser utilizado em mulheres a amamentar.

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

Os doentes em tratamento com ropinirole e que apresentem sonolência e/ou episódios de adormecimento súbito devem ser informados para evitar conduzir ou realizar actividades 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

Os efeitos adversos referidos de seguida estão classificados 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 ( $>1/10$ ), frequentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ) ou pouco frequentes ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ).

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

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

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

Encontram-se listados na Tabela 2 os efeitos adversos referentes ao ropinirole nos ensaios clínicos com duração de 12 semanas numa taxa  $\geq 1,0\%$  acima do placebo, bem como os efeitos adversos reportados pouco frequentemente mas com relação conhecida com o ropinirole.

Tabela 2: Efeitos adversos reportados nos ensaios clínicos com duração de 12 semanas na Síndrome das Pernas Inquietas (ropinirole n=309, placebo n=307)

<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	Nervosismo
Pouco frequentes	Confusão
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Frequentes	Síncope, sonolência, tonturas (incluindo vertigens)
<i>Vasculopatias</i>	
Pouco frequentes	Hipotensão postural, hipotensão
<i>Doenças gastrintestinais</i>	
Muito frequentes	Vómitos, náuseas
Frequentes	Dor abdominal
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	

Frequentes	Fadiga
------------	--------

Foram notificadas pouco frequentemente alucinações nos estudos de longa duração sem ocultação.

Durante o tratamento com ropinirole poderá observar-se um agravamento paradoxal da Síndrome das Pernas Inquietas com início mais precoce dos sintomas (aumento) e recorrência dos sintomas nas primeiras horas da manhã (*rebound* matinal).

#### Resolução dos efeitos adversos

Se os doentes sentirem efeitos adversos significativos deverá considerar-se uma redução da dose. Se os efeitos adversos diminuírem, poderá reinstituir-se uma titulação gradual. Se necessário, podem ser usados medicamentos para combater náuseas que não sejam antagonistas dopaminérgicos de acção central, como a domperidona.

#### Outras experiências com ropinirole

O ropinirole está também indicado no tratamento da doença de Parkinson. Estão descritos abaixo os efeitos adversos notificados, num excesso de incidência sobre o placebo, em doentes com doença de Parkinson, tratados com ropinirole em monoterapia ou em terapêutica de associação com doses até 24 mg/dia.

Tabela 3: Efeitos adversos reportados em ensaios clínicos na doença de Parkinson em doses até 24 mg/dia

<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>	
Frequentes	Alucinações, confusão
Pouco frequentes	Aumento da libido
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes	Síncope, discinesia, sonolência
<i>Doenças gastrintestinais</i>	
Muito frequentes	Náuseas
Frequentes	Vómitos, dor abdominal, azia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Frequentes	Edema dos membros inferiores

#### Dados do período de pós-comercialização

Na doença de Parkinson, o ropinirole está associado a sonolência e tem sido associado pouco frequentemente (>1/1000, <1/100) a sonolência diurna excessiva e episódios de adormecimento súbito, no entanto na Síndrome das Pernas Inquietas este fenómeno é muito raro (<1/10000).

No decurso da terapêutica com ropinirole, foram referidas pouco frequentemente (>1/1000, <1/100) hipotensão postural ou hipotensão, raramente graves.

Foram notificados casos muito raros de reacções hepáticas (<1/10000), principalmente aumento das enzimas hepáticas.

#### **4.9. Sobredosagem**

Pensa-se que os sintomas de sobredosagem com ropinirole estejam relacionados com a sua actividade 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: Agonista da dopamina, Código ATC: N04BC04.

#### Mecanismo de acção

O ropinirole é um agonista dopaminérgico D2/D3 do tipo não-ergolínico, que estimula os receptores 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 ropinirole ou placebo, tendo sido comparados os efeitos nos valores da escala IRLS na semana 12 com os valores basais. A dose média de ropinirole 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: ropinirole 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 ropinirole nos movimentos periódicos das pernas durante o sono. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa entre o ropinirole e o placebo desde o início do estudo até à semana 12, nos movimentos periódicos durante o sono.

Apesar de não estarem disponíveis dados suficientes para demonstrar adequadamente a eficácia a longo prazo do ropinirole na Síndrome das Pernas Inquietas (ver secção 4.2), num estudo com duração de 36 semanas, os doentes que mantiveram a terapêutica com ropinirole demonstraram uma taxa de recaída significativamente menor comparativamente com os doentes do grupo placebo (33% versus 58%,  $p = 0,0156$ ).

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 ropinirole apresentaram melhorias significativas sobre o grupo a receber placebo no que respeita aos parâmetros da *Medical Outcome Study Sleep Scale* (valores entre 0-100 excepto quantidade de sono). As diferenças do tratamento ajustadas entre ropinirole 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;  $p < 0,0001$ ).

Não poderá ser excluído o fenómeno de *rebound* após a descontinuação do tratamento com ropinirole (*rebound* de fim de tratamento). Nos ensaios clínicos, apesar dos valores médios de IRLS 7-10 dias após a descontinuação do tratamento terem sido mais elevados nos doentes tratados com ropinirole do que nos doentes a receber placebo, a gravidade dos sintomas após descontinuação da terapêutica não excedeu na generalidade a avaliação inicial efectuada nos doentes tratados com ropinirole.

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

## 5.2. Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

A biodisponibilidade do ropinirole é de aproximadamente 50% (36 a 57%) e a  $C_{\text{máx}}$  atinge-se em média 1,5 horas após a administração da dose. Na presença de alimentos, a  $C_{\text{máx}}$  demora aproximadamente mais 2,6 horas até ser atingida e o pico plasmático é reduzido em 25%, sem efeitos na quantidade biodisponível. A biodisponibilidade do ropinirole apresenta uma grande variação inter-individual.

### Distribuição

A ligação do ropinirole às proteínas plasmáticas não é elevada (<40%) e não tem efeito na distribuição que é muito extensa (volume de distribuição cerca de 7 l/kg).

### Metabolismo

O ropinirole é metabolizado principalmente pela isoforma CYP1A2 do citocromo  $P_{450}$ . Nenhum dos vários metabolitos formados está envolvido na actividade resultante do produto e estudos da função dopaminérgica em modelos animais, demonstraram que o seu principal metabolito tem uma potência 100 vezes inferior à do ropinirole.

### Eliminação

O ropinirole inalterado e os seus metabolitos são excretados principalmente pelos rins. O tempo de semi-vida de eliminação do ropinirole é em média de 6 horas.

### Linearidade

A farmacocinética do ropinirole é linear ( $C_{\text{máx}}$  e AUC) no intervalo terapêutico entre 0,25 mg e 4 mg, após uma administração única e repetida.

### Características relacionadas com a população

Em doentes com idade superior a 65 anos, poderá ocorrer uma redução da depuração sistémica do ropinirole em cerca de 30%.

Não se observa alteração na farmacocinética do ropinirole em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina entre 30 e 50 ml/min). Não estão disponíveis dados em doentes com insuficiência renal grave.

## 5.3. Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia: o perfil toxicológico é principalmente determinado pela actividade farmacológica do fármaco: alterações do comportamento, hipoprolactinemia, diminuição da pressão arterial e frequência cardíaca, ptose e salivação. Num estudo a longo prazo com uma dose elevada (50 mg/kg) 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, não se observou evidência de efeito carcinogénico no ratinho. No rato, as únicas lesões relacionadas com o fármaco foram hiperplasia das células de Leydig e adenoma testicular, resultantes do efeito hipoprolactinémico do ropinirole. Estas lesões são consideradas um fenómeno específico da espécie, pelo que não constituem risco no que respeita à utilização clínica do ropinirole.

Toxicidade reprodutiva: a administração de ropinirole em doses tóxicas para ratos fêmea grávidas provocou uma diminuição do peso corporal do feto com 60 mg/kg (aproximadamente 15 vezes a AUC



com doses máximas nos humanos), aumento da morte fetal com 90 mg/kg (aproximadamente 25 vezes a AUC com doses máximas nos humanos) e malformações nos dedos com 150 mg/kg (aproximadamente 40 vezes a AUC com doses máximas nos humanos). Não ocorreram efeitos teratogênicos no rato com a dose de 120 mg/kg (aproximadamente 30 vezes a AUC com doses máximas nos humanos) e não houve indicação de efeitos no desenvolvimento do coelho.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1. Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido:

Lactose monohidratada  
Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Estearato de magnésio.

#### Revestimento:

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.

### **6.5. Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister de PVC/PCTFE/Alumínio.

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.

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

Laboratório GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
França  
tel +33 1 39 178000

[Ver anexo I – A ser completado nacionalmente]

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[A ser completado nacionalmente]

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

{DD mês AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/YYYY}

[A ser completado nacionalmente]

## **B. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

ADARTREL 0,25 mg comprimidos revestidos por película  
Ropinirole

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contém 0,25 mg de ropinirole (sob a forma de cloridrato)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose  
Ver folheto para mais informações

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

2 comprimidos revestidos por película  
12 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de usar  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Usar de acordo com as instruções do médico

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C  
Conservar na embalagem de origem

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

Não aplicável

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratório GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
França

{Ver anexo I – A ser completado nacionalmente}

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

{A ser completado nacionalmente}

**13. NÚMERO DO LOTE**

{A ser completado nacionalmente}

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

{A ser completado nacionalmente}

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

{A ser completado nacionalmente}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

ADARTREL 0,25 mg comprimidos revestidos  
Ropinirole

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratório GlaxoSmithKline

{Ver anexo I - A ser completado nacionalmente}

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote: {XYYYYY}

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

ADARTREL 0,5 mg comprimidos revestidos por película  
Ropinirole

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contém 0,5 mg de ropinirole (sob a forma de cloridrato)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose  
Ver folheto para mais informações

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de usar  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Usar de acordo com as instruções do médico

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C  
Conservar na embalagem de origem

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

Não aplicável

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratório GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
França

{Ver anexo I – A ser completado nacionalmente}

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

{A ser completado nacionalmente}

**13. NÚMERO DO LOTE**

{A ser completado nacionalmente}

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

{A ser completado nacionalmente}

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

{A ser completado nacionalmente}



**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

ADARTREL 0,5 mg comprimidos revestidos  
Ropinirole

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratório GlaxoSmithKline

{Ver anexo I - A ser completado nacionalmente}

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote: {XXXXXX}

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

ADARTREL 1 mg comprimidos revestidos por película  
Ropinirole

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contém 1 mg de ropinirole (sob a forma de cloridrato)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose  
Ver folheto para mais informações

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de usar  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Usar de acordo com as instruções do médico

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C  
Conservar na embalagem de origem

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

Não aplicável

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratório GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
França

{Ver anexo I – A ser completado nacionalmente}

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

{A ser completado nacionalmente}

**13. NÚMERO DO LOTE**

{A ser completado nacionalmente}

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

{A ser completado nacionalmente}

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

{A ser completado nacionalmente}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

ADARTREL 1 mg comprimidos revestidos  
Ropinirole

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratório GlaxoSmithKline

{Ver anexo I - A ser completado nacionalmente}

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote: {XXXXXX}

**5. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

ADARTREL 2 mg comprimidos revestidos por película  
Ropinirole

**2. DESCRIÇÃO DO(S) PRINCÍPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contém 2 mg de ropinirole (sob a forma de cloridrato)

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose  
Ver folheto para mais informações

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película  
84 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de usar  
Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Usar de acordo com as instruções do médico

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM AAAA}

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não conservar acima de 25°C  
Conservar na embalagem de origem

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO**

Não aplicável

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratório GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
França

{Ver anexo I – A ser completado nacionalmente}

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

{A ser completado nacionalmente}

**13. NÚMERO DO LOTE**

{A ser completado nacionalmente}

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

{A ser completado nacionalmente}

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

{A ser completado nacionalmente}

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

ADARTREL 2 mg comprimidos revestidos  
Ropinirole

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Laboratório GlaxoSmithKline

{Ver anexo I - A ser completado nacionalmente}

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL. {MM AAAA}

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote: {XXXXXX}

**5. OUTRAS**

## **C. FOLHETO INFORMATIVO**



## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### **ADARTREL 0,25 mg comprimidos revestidos por película** Ropinirole (sob a forma de cloridrato)

#### **Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é ADARTREL e para que é utilizado
2. Antes de tomar ADARTREL
3. Como tomar ADARTREL
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ADARTREL
6. Outras informações

## **1. O QUE É ADARTREL E PARA QUE É UTILIZADO**

ADARTREL pertence a um grupo de medicamentos denominado agonistas dopaminérgicos. Os agonistas dopaminérgicos actuam como um químico que existe naturalmente no seu cérebro, denominado dopamina.

ADARTREL é utilizado no tratamento dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas idiopática moderada a grave. A Síndrome das Pernas Inquietas moderada a grave é representada tipicamente por doentes com dificuldade em dormir ou com um grave desconforto nas pernas ou braços.

A Síndrome das Pernas Inquietas é uma condição caracterizada por um desejo irresistível de movimentar as pernas e ocasionalmente os braços, habitualmente acompanhada de sensações desconfortáveis como comichão, queimadura ou picada. Estas sensações ocorrem durante períodos de repouso ou inactividade, na posição sentado ou deitado, especialmente na cama e são mais graves ao final do dia ou à noite. Habitualmente o alívio só se sente caminhando ou movimentando os membros afectados, o que frequentemente conduz a dificuldades em dormir.

ADARTREL alivia o desconforto e reduz a necessidade de movimentar as pernas que interrompe o sono nocturno.

## **2. ANTES DE TOMAR ADARTREL**

#### **Não tome ADARTREL:**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à substância activa ou a qualquer outro componente de ADARTREL;
- se tem uma doença grave no fígado;
- se tem uma doença grave no rim.

Se não tem a certeza, é essencial que contacte o seu médico.

**Tome especial cuidado com ADARTREL:**

Informe o seu médico antes de começar a tomar este medicamento se:

- está grávida ou pensa estar grávida;
- está a amamentar;
- é intolerante a alguns açúcares (ex. lactose);
- tem doença no fígado;
- tem um problema grave de coração;
- tem um problema mental grave.

Nestas situações o seu médico deve supervisionar cuidadosamente o tratamento.

Durante o tratamento com ADARTREL tome especial cuidado quando conduzir ou utilizar máquinas. Caso sofra de sonolência extrema ou tenha ocorrido um episódio de adormecimento súbito sem aparentemente sentir sonolência, não conduza ou utilize máquinas e contacte o seu médico.

Se durante o tratamento os sintomas se agravarem, iniciarem-se mais cedo durante o dia ou após um menor período em repouso, ou ainda afectar outras partes do seu corpo como os braços, deverá consultar o seu médico que poderá ajustar a dose de ADARTREL que está a tomar.

**Tomar ADARTREL com outros medicamentos:**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. O efeito de ADARTREL pode ser aumentado ou diminuído por outros medicamentos ou vice versa. Estes medicamentos incluem:

- ciprofloxacina (antibiótico);
- enoxacina (antibiótico);
- fluvoxamina (fármaco usado no tratamento da depressão);
- teofilina (fármaco usado no tratamento da asma);
- terapêutica hormonal de substituição (também designada por THS);
- anti-psicóticos e outros fármacos que bloqueiam a dopamina no cérebro (ex. sulpirida ou metoclopramida).

Informe o seu médico se:

- está a ser medicado para a Síndrome das Pernas Inquietas;
- desistiu ou começou a fumar enquanto toma ADARTREL. O seu médico pode necessitar de ajustar a sua dose.
- está a tomar ADARTREL e o seu médico está a prescrever-lhe outro medicamento.

**Tomar ADARTREL com alimentos e bebidas:**

Tomar ADARTREL com os alimentos poderá reduzir a tendência para sentir-se ou ficar indisposto.

**Gravidez:**

Não é recomendado o uso de ADARTREL durante a gravidez. ADARTREL só deverá ser utilizado durante a gravidez após o seu médico considerar o benefício para si e o potencial risco para o feto. Se estiver grávida, pensar que está grávida ou tencionar engravidar informe imediatamente o seu médico. O seu médico irá aconselhá-la a interromper este medicamento.

**Aleitamento:**

ADARTREL não deverá ser utilizado durante o aleitamento sendo que a produção de leite poderá ser afectada. Informe imediatamente o seu médico se estiver a amamentar ou se tenciona amamentar. O seu médico vai aconselhá-la a interromper este medicamento.

**Condução de veículos e utilização de máquinas:**

Este medicamento normalmente não afecta as actividades habituais das pessoas. No entanto, ADARTREL pode causar sonolência excessiva (sonolência) e episódios de adormecimento súbito. Se sofrer destes efeitos não deverá conduzir ou colocar-se numa situação onde a sonolência ou o

adormecimento poderá colocá-lo a si em risco de lesões graves ou morte (por exemplo utilizar máquinas), até que estes episódios sejam resolvidos.

**Informações importantes sobre alguns componentes de ADARTREL:**

Os doentes com intolerância à lactose devem ter em conta que cada comprimido de ADARTREL contém uma pequena quantidade de lactose. Se o seu médico o informou que tinha um problema de intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

**Crianças:**

Não foi estudada a utilização de ADARTREL em crianças com Síndrome das Pernas Inquietas, pelo que ADARTREL não é prescrito habitualmente em doentes com idade inferior a 18 anos.

### **3. COMO TOMAR ADARTREL**

Tomar ADARTREL sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome ADARTREL uma vez ao dia por via oral, todos os dias e à mesma hora. ADARTREL é geralmente tomado imediatamente antes de deitar, mas pode ser tomado até 3 horas antes de se deitar.

Engula o(s) comprimido(s) de ADARTREL inteiro(s) com água. Pode tomar ADARTREL com ou sem alimentos. Tomando ADARTREL com alimentos pode diminuir a ocorrência de náuseas (sensação de indisposição) que é um possível efeito secundário de ADARTREL. Não mastigue o(s) comprimido(s).

A dose exacta de ADARTREL que cada pessoa toma pode ser diferente. O seu médico decidirá qual a dose que necessita tomar em cada dia e como tal deve seguir as indicações do seu médico. Quando começar a tomar ADARTREL, a dose vai ser aumentada gradualmente.

A dose inicial é de 0,25 mg uma vez por dia. Após 2 dias, o seu médico irá provavelmente aumentá-la para 0,5 mg uma vez por dia durante o resto da 1ª semana de tratamento. Em seguida, o seu médico poderá aumentar a dose em 0,5 mg por semana, durante três semanas até uma dose de 2 mg por dia. Em alguns doentes com melhoria insuficiente, a dose poderá ser aumentada gradualmente até um máximo de 4 mg por dia. Após três meses de tratamento com ADARTREL, o seu médico poderá ajustar a dose ou interromper o tratamento dependendo dos seus sintomas e de como se sente.

Lembre-se de tomar o medicamento. Se tiver problemas em lembrar-se de quando deverá tomar o medicamento, peça ajuda ao seu farmacêutico.

Deve continuar a tomar o seu medicamento mesmo que não se sinta melhor, uma vez que pode demorar algumas semanas para que o medicamento produza efeitos. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o efeito de ADARTREL é demasiado forte ou demasiado fraco. Não tome mais comprimidos para além dos recomendados pelo seu médico.

**Se tomar mais ADARTREL do que deveria:**

Em doentes que tenham tomado uma sobredosagem poderão ocorrer: sensação de indisposição, tonturas (ou sensação de vertigens), sonolência, fadiga (cansaço mental ou físico), dor no estômago, desmaios ou nervosismo. Se tomar mais ADARTREL do que deveria ou se alguém tiver tomado o seu medicamento, informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Mostre-lhes a embalagem.

**Caso se tenha esquecido de tomar ADARTREL:**

Caso se tenha esquecido de tomar a sua dose de ADARTREL, não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Quando se lembrar de tomar ADARTREL, tome a dose seguinte de ADARTREL à hora habitual. Se se esqueceu de tomar ADARTREL por mais do que alguns dias, consulte o seu médico para que ele lhe aconselhe como recomeçar o tratamento com ADARTREL.

#### **Se parar de tomar ADARTREL:**

Se os seus sintomas se agravarem após a interrupção do tratamento com ADARTREL, deverá contactar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os demais medicamentos, ADARTREL pode causar efeitos secundários, no entanto nem todas as pessoas os sentem. Informe o seu médico caso sinta algum efeito secundário que o preocupe. Os efeitos secundários mais frequentes de ADARTREL podem ocorrer no início do tratamento e/ou quando a dose é aumentada. Geralmente os efeitos secundários são ligeiros e podem diminuir após estar a tomar o medicamento durante um curto espaço de tempo.

Os efeitos secundários mais frequentes são:

- sensação de indisposição;
- tonturas (sensação de vertigens);
- sonolência;
- fadiga (cansaço mental ou físico);
- dor de estômago;
- desmaios;
- nervosismo.

Foram referidos pouco frequentemente a sensação de confusão e alucinações. Também pouco frequentemente ADARTREL pode reduzir a pressão sanguínea o que poderá causar tonturas ou desmaios especialmente na passagem da posição sentada ou deitada para a posição erecta.

Durante o tratamento com ADARTREL poderá ocorrer um agravamento não habitual dos sintomas (p. ex.: sintomas tornam-se mais graves, ocorrem mais cedo durante o dia ou após um menor período em repouso, ou afectam outras partes do corpo como os braços). Caso isto ocorra, deverá consultar o seu médico.

Se os seus sintomas se agravarem após a interrupção do tratamento com ADARTREL, deverá contactar o seu médico.

Foram notificados, muito raramente, casos de alteração da função hepática (testes sanguíneos anormais).

ADARTREL pode causar sonolência diurna excessiva (sonolência excessiva) e muito raramente episódios de adormecimento súbito em que os doentes adormecem subitamente sem aparentemente sentirem sono.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR ADARTREL**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize ADARTREL após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de ADARTREL:**

- A substância activa é o ropinirole (sob a forma de cloridrato)
- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: lactose monohidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio

Revestimento: hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio (E171), polissorbato 80 (E433).

### **Qual o aspecto de ADARTREL e conteúdo da embalagem:**

Este medicamento é fornecido em comprimidos revestidos por película, de cor branca e forma oval, com gravação “GS” numa das faces e “MLE” na outra face. Cada embalagem contém 2 ou 12 comprimidos. Nem todas as embalagens poderão estar comercializadas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Laboratório GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
França  
tel +33 1 39 178000

[Ver anexo I – A completar nacionalmente]

Fabricante: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,  
Manor Royal, Crawley,  
West Sussex RH10 9QJ, Reino Unido

**Este folheto foi aprovado pela última vez em:**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### ADARTREL 0,5 mg comprimidos revestidos por película Ropinirole (sob a forma de cloridrato)

#### **Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é ADARTREL e para que é utilizado
2. Antes de tomar ADARTREL
3. Como tomar ADARTREL
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ADARTREL
6. Outras informações

## **1. O QUE É ADARTREL E PARA QUE É UTILIZADO**

ADARTREL pertence a um grupo de medicamentos denominado agonistas dopaminérgicos. Os agonistas dopaminérgicos actuam como um químico que existe naturalmente no seu cérebro, denominado dopamina.

ADARTREL é utilizado no tratamento dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas idiopática moderada a grave. A Síndrome das Pernas Inquietas moderada a grave é representada tipicamente por doentes com dificuldade em dormir ou com um grave desconforto nas pernas ou braços.

A Síndrome das Pernas Inquietas é uma condição caracterizada por um desejo irresistível de movimentar as pernas e ocasionalmente os braços, habitualmente acompanhada de sensações desconfortáveis como comichão, queimadura ou picada. Estas sensações ocorrem durante períodos de repouso ou inactividade, na posição sentado ou deitado, especialmente na cama e são mais graves ao final do dia ou à noite. Habitualmente o alívio só se sente caminhando ou movimentando os membros afectados, o que frequentemente conduz a dificuldades em dormir.

ADARTREL alivia o desconforto e reduz a necessidade de movimentar as pernas que interrompe o sono nocturno.

## **2. ANTES DE TOMAR ADARTREL**

#### **Não tome ADARTREL:**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à substância activa ou a qualquer outro componente de ADARTREL;
- se tem uma doença grave no fígado;
- se tem uma doença grave no rim.

Se não tem a certeza, é essencial que contacte o seu médico.

**Tome especial cuidado com ADARTREL:**

Informe o seu médico antes de começar a tomar este medicamento se:

- está grávida ou pensa estar grávida;
- está a amamentar;
- é intolerante a alguns açúcares (ex. lactose);
- tem doença no fígado;
- tem um problema grave de coração;
- tem um problema mental grave.

Nestas situações o seu médico deve supervisionar cuidadosamente o tratamento.

Durante o tratamento com ADARTREL tome especial cuidado quando conduzir ou utilizar máquinas. Caso sofra de sonolência extrema ou tenha ocorrido um episódio de adormecimento súbito sem aparentemente sentir sonolência, não conduza ou utilize máquinas e contacte o seu médico.

Se durante o tratamento os sintomas se agravarem, iniciarem-se mais cedo durante o dia ou após um menor período em repouso, ou ainda afectar outras partes do seu corpo como os braços, deverá consultar o seu médico que poderá ajustar a dose de ADARTREL que está a tomar.

**Tomar ADARTREL com outros medicamentos:**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. O efeito de ADARTREL pode ser aumentado ou diminuído por outros medicamentos ou vice versa. Estes medicamentos incluem:

- ciprofloxacina (antibiótico);
- enoxacina (antibiótico);
- fluvoxamina (fármaco usado no tratamento da depressão);
- teofilina (fármaco usado no tratamento da asma);
- terapêutica hormonal de substituição (também designada por THS);
- anti-psicóticos e outros fármacos que bloqueiam a dopamina no cérebro (ex. sulpirida ou metoclopramida).

Informe o seu médico se:

- está a ser medicado para a Síndrome das Pernas Inquietas;
- desistiu ou começou a fumar enquanto toma ADARTREL. O seu médico pode necessitar de ajustar a sua dose.
- está a tomar ADARTREL e o seu médico está a prescrever-lhe outro medicamento.

**Tomar ADARTREL com alimentos e bebidas:**

Tomar ADARTREL com os alimentos poderá reduzir a tendência para sentir-se ou ficar indisposto.

**Gravidez:**

Não é recomendado o uso de ADARTREL durante a gravidez. ADARTREL só deverá ser utilizado durante a gravidez após o seu médico considerar o benefício para si e o potencial risco para o feto. Se estiver grávida, pensar que está grávida ou tencionar engravidar informe imediatamente o seu médico. O seu médico irá aconselhá-la a interromper este medicamento.

**Aleitamento:**

ADARTREL não deverá ser utilizado durante o aleitamento sendo que a produção de leite poderá ser afectada. Informe imediatamente o seu médico se estiver a amamentar ou se tenciona amamentar. O seu médico vai aconselhá-la a interromper este medicamento.

**Condução de veículos e utilização de máquinas:**

Este medicamento normalmente não afecta as actividades habituais das pessoas. No entanto, ADARTREL pode causar sonolência excessiva (sonolência) e episódios de adormecimento súbito. Se sofrer destes efeitos não deverá conduzir ou colocar-se numa situação onde a sonolência ou o

adormecimento poderá colocá-lo a si em risco de lesões graves ou morte (por exemplo utilizar máquinas), até que estes episódios sejam resolvidos.

**Informações importantes sobre alguns componentes de ADARTREL:**

Os doentes com intolerância à lactose devem ter em conta que cada comprimido de ADARTREL contém uma pequena quantidade de lactose. Se o seu médico o informou que tinha um problema de intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

**Crianças:**

Não foi estudada a utilização de ADARTREL em crianças com Síndrome das Pernas Inquietas, pelo que ADARTREL não é prescrito habitualmente em doentes com idade inferior a 18 anos.

### **3. COMO TOMAR ADARTREL**

Tomar ADARTREL sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome ADARTREL uma vez ao dia por via oral, todos os dias e à mesma hora. ADARTREL é geralmente tomado imediatamente antes de deitar, mas pode ser tomado até 3 horas antes de se deitar.

Engula o(s) comprimido(s) de ADARTREL inteiro(s) com água. Pode tomar ADARTREL com ou sem alimentos. Tomando ADARTREL com alimentos pode diminuir a ocorrência de náuseas (sensação de indisposição) que é um possível efeito secundário de ADARTREL. Não mastigue o(s) comprimido(s).

A dose exacta de ADARTREL que cada pessoa toma pode ser diferente. O seu médico decidirá qual a dose que necessita tomar em cada dia e como tal deve seguir as indicações do seu médico. Quando começar a tomar ADARTREL, a dose vai ser aumentada gradualmente.

A dose inicial é de 0,25 mg uma vez por dia. Após 2 dias, o seu médico irá provavelmente aumentá-la para 0,5 mg uma vez por dia durante o resto da 1ª semana de tratamento. Em seguida, o seu médico poderá aumentar a dose em 0,5 mg por semana, durante três semanas até uma dose de 2 mg por dia. Em alguns doentes com melhoria insuficiente, a dose poderá ser aumentada gradualmente até um máximo de 4 mg por dia. Após três meses de tratamento com ADARTREL, o seu médico poderá ajustar a dose ou interromper o tratamento dependendo dos seus sintomas e de como se sente.

Lembre-se de tomar o medicamento. Se tiver problemas em lembrar-se de quando deverá tomar o medicamento, peça ajuda ao seu farmacêutico.

Deve continuar a tomar o seu medicamento mesmo que não se sinta melhor, uma vez que pode demorar algumas semanas para que o medicamento produza efeitos. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o efeito de ADARTREL é demasiado forte ou demasiado fraco. Não tome mais comprimidos para além dos recomendados pelo seu médico.

**Se tomar mais ADARTREL do que deveria:**

Em doentes que tenham tomado uma sobredosagem poderão ocorrer: sensação de indisposição, tonturas (ou sensação de vertigens), sonolência, fadiga (cansaço mental ou físico), dor no estômago, desmaios ou nervosismo. Se tomar mais ADARTREL do que deveria ou se alguém tiver tomado o seu medicamento, informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Mostre-lhes a embalagem.

**Caso se tenha esquecido de tomar ADARTREL:**

Caso se tenha esquecido de tomar a sua dose de ADARTREL, não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.



Quando se lembrar de tomar ADARTREL, tome a dose seguinte de ADARTREL à hora habitual. Se se esqueceu de tomar ADARTREL por mais do que alguns dias, consulte o seu médico para que ele lhe aconselhe como recomeçar o tratamento com ADARTREL.

#### **Se parar de tomar ADARTREL:**

Se os seus sintomas se agravarem após a interrupção do tratamento com ADARTREL, deverá contactar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os demais medicamentos, ADARTREL pode causar efeitos secundários, no entanto nem todas as pessoas os sentem. Informe o seu médico caso sinta algum efeito secundário que o preocupe. Os efeitos secundários mais frequentes de ADARTREL podem ocorrer no início do tratamento e/ou quando a dose é aumentada. Geralmente os efeitos secundários são ligeiros e podem diminuir após estar a tomar o medicamento durante um curto espaço de tempo.

Os efeitos secundários mais frequentes são:

- sensação de indisposição;
- tonturas (sensação de vertigens);
- sonolência;
- fadiga (cansaço mental ou físico);
- dor de estômago;
- desmaios;
- nervosismo.

Foram referidos pouco frequentemente a sensação de confusão e alucinações. Também pouco frequentemente ADARTREL pode reduzir a pressão sanguínea o que poderá causar tonturas ou desmaios especialmente na passagem da posição sentada ou deitada para a posição erecta.

Durante o tratamento com ADARTREL poderá ocorrer um agravamento não habitual dos sintomas (p. ex.: sintomas tornam-se mais graves, ocorrem mais cedo durante o dia ou após um menor período em repouso, ou afectam outras partes do corpo como os braços). Caso isto ocorra, deverá consultar o seu médico.

Se os seus sintomas se agravarem após a interrupção do tratamento com ADARTREL, deverá contactar o seu médico.

Foram notificados, muito raramente, casos de alteração da função hepática (testes sanguíneos anormais).

ADARTREL pode causar sonolência diurna excessiva (sonolência excessiva) e muito raramente episódios de adormecimento súbito em que os doentes adormecem subitamente sem aparentemente sentirem sono.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR ADARTREL**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize ADARTREL após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de ADARTREL:**

- A substância activa é o ropinirole (sob a forma de cloridrato)

- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: lactose monohidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio

Revestimento: hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172), laca de indigo carmim alumínio (E132).

### **Qual o aspecto de ADARTREL e conteúdo da embalagem:**

Este medicamento é fornecido em comprimidos revestidos por película, de cor amarela e forma oval, com gravação “GS” numa das faces e “TES” na outra face. Cada embalagem contém 28 ou 84 comprimidos. Nem todas as embalagens poderão estar comercializadas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Laboratório GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
França  
tel +33 1 39 178000

[Ver anexo I – A completar nacionalmente]

Fabricante: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,  
Manor Royal, Crawley,  
West Sussex RH10 9QJ, Reino Unido

**Este folheto foi aprovado pela última vez em:**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### ADARTREL 1 mg comprimidos revestidos por película

Ropinirole (sob a forma de cloridrato)

#### **Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é ADARTREL e para que é utilizado
2. Antes de tomar ADARTREL
3. Como tomar ADARTREL
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ADARTREL
6. Outras informações

### **1. O QUE É ADARTREL E PARA QUE É UTILIZADO**

ADARTREL pertence a um grupo de medicamentos denominado agonistas dopaminérgicos. Os agonistas dopaminérgicos actuam como um químico que existe naturalmente no seu cérebro, denominado dopamina.

ADARTREL é utilizado no tratamento dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas idiopática moderada a grave. A Síndrome das Pernas Inquietas moderada a grave é representada tipicamente por doentes com dificuldade em dormir ou com um grave desconforto nas pernas ou braços.

A Síndrome das Pernas Inquietas é uma condição caracterizada por um desejo irresistível de movimentar as pernas e ocasionalmente os braços, habitualmente acompanhada de sensações desconfortáveis como comichão, queimadura ou picada. Estas sensações ocorrem durante períodos de repouso ou inactividade, na posição sentado ou deitado, especialmente na cama e são mais graves ao final do dia ou à noite. Habitualmente o alívio só se sente caminhando ou movimentando os membros afectados, o que frequentemente conduz a dificuldades em dormir.

ADARTREL alivia o desconforto e reduz a necessidade de movimentar as pernas que interrompe o sono nocturno.

### **2. ANTES DE TOMAR ADARTREL**

#### **Não tome ADARTREL:**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à substância activa ou a qualquer outro componente de ADARTREL;
- se tem uma doença grave no fígado;
- se tem uma doença grave no rim.

Se não tem a certeza, é essencial que contacte o seu médico.

#### **Tome especial cuidado com ADARTREL:**

Informe o seu médico antes de começar a tomar este medicamento se:

- está grávida ou pensa estar grávida;
- está a amamentar;
- é intolerante a alguns açúcares (ex. lactose);
- tem doença no fígado;
- tem um problema grave de coração;
- tem um problema mental grave.

Nestas situações o seu médico deve supervisionar cuidadosamente o tratamento.

Durante o tratamento com ADARTREL tome especial cuidado quando conduzir ou utilizar máquinas. Caso sofra de sonolência extrema ou tenha ocorrido um episódio de adormecimento súbito sem aparentemente sentir sonolência, não conduza ou utilize máquinas e contacte o seu médico.

Se durante o tratamento os sintomas se agravarem, iniciarem-se mais cedo durante o dia ou após um menor período em repouso, ou ainda afectar outras partes do seu corpo como os braços, deverá consultar o seu médico que poderá ajustar a dose de ADARTREL que está a tomar.

#### **Tomar ADARTREL com outros medicamentos:**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. O efeito de ADARTREL pode ser aumentado ou diminuído por outros medicamentos ou vice versa. Estes medicamentos incluem:

- ciprofloxacina (antibiótico);
- enoxacina (antibiótico);
- fluvoxamina (fármaco usado no tratamento da depressão);
- teofilina (fármaco usado no tratamento da asma);
- terapêutica hormonal de substituição (também designada por THS);
- anti-psicóticos e outros fármacos que bloqueiam a dopamina no cérebro (ex. sulpirida ou metoclopramida).

Informe o seu médico se:

- está a ser medicado para a Síndrome das Pernas Inquietas;
- desistiu ou começou a fumar enquanto toma ADARTREL. O seu médico pode necessitar de ajustar a sua dose.
- está a tomar ADARTREL e o seu médico está a prescrever-lhe outro medicamento.

#### **Tomar ADARTREL com alimentos e bebidas:**

Tomar ADARTREL com os alimentos poderá reduzir a tendência para sentir-se ou ficar indisposto.

#### **Gravidez:**

Não é recomendado o uso de ADARTREL durante a gravidez. ADARTREL só deverá ser utilizado durante a gravidez após o seu médico considerar o benefício para si e o potencial risco para o feto. Se estiver grávida, pensar que está grávida ou tencionar engravidar informe imediatamente o seu médico. O seu médico irá aconselhá-la a interromper este medicamento.

#### **Aleitamento:**

ADARTREL não deverá ser utilizado durante o aleitamento sendo que a produção de leite poderá ser afectada. Informe imediatamente o seu médico se estiver a amamentar ou se tenciona amamentar. O seu médico vai aconselhá-la a interromper este medicamento.

#### **Condução de veículos e utilização de máquinas:**

Este medicamento normalmente não afecta as actividades habituais das pessoas. No entanto, ADARTREL pode causar sonolência excessiva (sonolência) e episódios de adormecimento súbito. Se sofrer destes efeitos não deverá conduzir ou colocar-se numa situação onde a sonolência ou o

adormecimento poderá colocá-lo a si em risco de lesões graves ou morte (por exemplo utilizar máquinas), até que estes episódios sejam resolvidos.

**Informações importantes sobre alguns componentes de ADARTREL:**

Os doentes com intolerância à lactose devem ter em conta que cada comprimido de ADARTREL contém uma pequena quantidade de lactose. Se o seu médico o informou que tinha um problema de intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

**Crianças:**

Não foi estudada a utilização de ADARTREL em crianças com Síndrome das Pernas Inquietas, pelo que ADARTREL não é prescrito habitualmente em doentes com idade inferior a 18 anos.

### **3. COMO TOMAR ADARTREL**

Tomar ADARTREL sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome ADARTREL uma vez ao dia por via oral, todos os dias e à mesma hora. ADARTREL é geralmente tomado imediatamente antes de deitar, mas pode ser tomado até 3 horas antes de se deitar.

Engula o(s) comprimido(s) de ADARTREL inteiro(s) com água. Pode tomar ADARTREL com ou sem alimentos. Tomando ADARTREL com alimentos pode diminuir a ocorrência de náuseas (sensação de indisposição) que é um possível efeito secundário de ADARTREL. Não mastigue o(s) comprimido(s).

A dose exacta de ADARTREL que cada pessoa toma pode ser diferente. O seu médico decidirá qual a dose que necessita tomar em cada dia e como tal deve seguir as indicações do seu médico. Quando começar a tomar ADARTREL, a dose vai ser aumentada gradualmente.

A dose inicial é de 0,25 mg uma vez por dia. Após 2 dias, o seu médico irá provavelmente aumentá-la para 0,5 mg uma vez por dia durante o resto da 1ª semana de tratamento. Em seguida, o seu médico poderá aumentar a dose em 0,5 mg por semana, durante três semanas até uma dose de 2 mg por dia. Em alguns doentes com melhoria insuficiente, a dose poderá ser aumentada gradualmente até um máximo de 4 mg por dia. Após três meses de tratamento com ADARTREL, o seu médico poderá ajustar a dose ou interromper o tratamento dependendo dos seus sintomas e de como se sente.

Lembre-se de tomar o medicamento. Se tiver problemas em lembrar-se de quando deverá tomar o medicamento, peça ajuda ao seu farmacêutico.

Deve continuar a tomar o seu medicamento mesmo que não se sinta melhor, uma vez que pode demorar algumas semanas para que o medicamento produza efeitos. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o efeito de ADARTREL é demasiado forte ou demasiado fraco. Não tome mais comprimidos para além dos recomendados pelo seu médico.

**Se tomar mais ADARTREL do que deveria:**

Em doentes que tenham tomado uma sobredosagem poderão ocorrer: sensação de indisposição, tonturas (ou sensação de vertigens), sonolência, fadiga (cansaço mental ou físico), dor no estômago, desmaios ou nervosismo. Se tomar mais ADARTREL do que deveria ou se alguém tiver tomado o seu medicamento, informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Mostre-lhes a embalagem.

**Caso se tenha esquecido de tomar ADARTREL:**

Caso se tenha esquecido de tomar a sua dose de ADARTREL, não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Quando se lembrar de tomar ADARTREL, tome a dose seguinte de ADARTREL à hora habitual. Se se esqueceu de tomar ADARTREL por mais do que alguns dias, consulte o seu médico para que ele lhe aconselhe como recomeçar o tratamento com ADARTREL.

#### **Se parar de tomar ADARTREL:**

Se os seus sintomas se agravarem após a interrupção do tratamento com ADARTREL, deverá contactar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os demais medicamentos, ADARTREL pode causar efeitos secundários, no entanto nem todas as pessoas os sentem. Informe o seu médico caso sinta algum efeito secundário que o preocupe. Os efeitos secundários mais frequentes de ADARTREL podem ocorrer no início do tratamento e/ou quando a dose é aumentada. Geralmente os efeitos secundários são ligeiros e podem diminuir após estar a tomar o medicamento durante um curto espaço de tempo.

Os efeitos secundários mais frequentes são:

- sensação de indisposição;
- tonturas (sensação de vertigens);
- sonolência;
- fadiga (cansaço mental ou físico);
- dor de estômago;
- desmaios;
- nervosismo.

Foram referidos pouco frequentemente a sensação de confusão e alucinações. Também pouco frequentemente ADARTREL pode reduzir a pressão sanguínea o que poderá causar tonturas ou desmaios especialmente na passagem da posição sentada ou deitada para a posição erecta.

Durante o tratamento com ADARTREL poderá ocorrer um agravamento não habitual dos sintomas (p. ex.: sintomas tornam-se mais graves, ocorrem mais cedo durante o dia ou após um menor período em repouso, ou afectam outras partes do corpo como os braços). Caso isto ocorra, deverá consultar o seu médico.

Se os seus sintomas se agravarem após a interrupção do tratamento com ADARTREL, deverá contactar o seu médico.

Foram notificados, muito raramente, casos de alteração da função hepática (testes sanguíneos anormais).

ADARTREL pode causar sonolência diurna excessiva (sonolência excessiva) e muito raramente episódios de adormecimento súbito em que os doentes adormecem subitamente sem aparentemente sentirem sono.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR ADARTREL**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize ADARTREL após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de ADARTREL:**

- A substância activa é o ropinirole (sob a forma de cloridrato)
- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: lactose monohidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio

Revestimento: hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), laca de indigo carmim alumínio (E132).

### **Qual o aspecto de ADARTREL e conteúdo da embalagem:**

Este medicamento é fornecido em comprimidos revestidos por película, de cor verde e forma oval, com gravação “GS” numa das faces e “SJG” na outra face. Cada embalagem contém 28 ou 84 comprimidos. Nem todas as embalagens poderão estar comercializadas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Laboratório GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
França  
tel +33 1 39 178000

[Ver anexo I – A completar nacionalmente]

Fabricante: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,  
Manor Royal, Crawley,  
West Sussex RH10 9QJ, Reino Unido

**Este folheto foi aprovado pela última vez em:**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

### ADARTREL 2 mg comprimidos revestidos por película

Ropinirole (sob a forma de cloridrato)

#### **Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

#### **Neste folheto:**

1. O que é ADARTREL e para que é utilizado
2. Antes de tomar ADARTREL
3. Como tomar ADARTREL
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar ADARTREL
6. Outras informações

## **1. O QUE É ADARTREL E PARA QUE É UTILIZADO**

ADARTREL pertence a um grupo de medicamentos denominado agonistas dopaminérgicos. Os agonistas dopaminérgicos actuam como um químico que existe naturalmente no seu cérebro, denominado dopamina.

ADARTREL é utilizado no tratamento dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas idiopática moderada a grave. A Síndrome das Pernas Inquietas moderada a grave é representada tipicamente por doentes com dificuldade em dormir ou com um grave desconforto nas pernas ou braços.

A Síndrome das Pernas Inquietas é uma condição caracterizada por um desejo irresistível de movimentar as pernas e ocasionalmente os braços, habitualmente acompanhada de sensações desconfortáveis como comichão, queimadura ou picada. Estas sensações ocorrem durante períodos de repouso ou inactividade, na posição sentado ou deitado, especialmente na cama e são mais graves ao final do dia ou à noite. Habitualmente o alívio só se sente caminhando ou movimentando os membros afectados, o que frequentemente conduz a dificuldades em dormir.

ADARTREL alivia o desconforto e reduz a necessidade de movimentar as pernas que interrompe o sono nocturno.

## **2. ANTES DE TOMAR ADARTREL**

#### **Não tome ADARTREL:**

- se tem alergia (hipersensibilidade) à substância activa ou a qualquer outro componente de ADARTREL;
- se tem uma doença grave no fígado;
- se tem uma doença grave no rim.

Se não tem a certeza, é essencial que contacte o seu médico.



**Tome especial cuidado com ADARTREL:**

Informe o seu médico antes de começar a tomar este medicamento se:

- está grávida ou pensa estar grávida;
- está a amamentar;
- é intolerante a alguns açúcares (ex. lactose);
- tem doença no fígado;
- tem um problema grave de coração;
- tem um problema mental grave.

Nestas situações o seu médico deve supervisionar cuidadosamente o tratamento.

Durante o tratamento com ADARTREL tome especial cuidado quando conduzir ou utilizar máquinas. Caso sofra de sonolência extrema ou tenha ocorrido um episódio de adormecimento súbito sem aparentemente sentir sonolência, não conduza ou utilize máquinas e contacte o seu médico.

Se durante o tratamento os sintomas se agravarem, iniciarem-se mais cedo durante o dia ou após um menor período em repouso, ou ainda afectar outras partes do seu corpo como os braços, deverá consultar o seu médico que poderá ajustar a dose de ADARTREL que está a tomar.

**Tomar ADARTREL com outros medicamentos:**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. O efeito de ADARTREL pode ser aumentado ou diminuído por outros medicamentos ou vice versa. Estes medicamentos incluem:

- ciprofloxacina (antibiótico);
- enoxacina (antibiótico);
- fluvoxamina (fármaco usado no tratamento da depressão);
- teofilina (fármaco usado no tratamento da asma);
- terapêutica hormonal de substituição (também designada por THS);
- anti-psicóticos e outros fármacos que bloqueiam a dopamina no cérebro (ex. sulpirida ou metoclopramida).

Informe o seu médico se:

- está a ser medicado para a Síndrome das Pernas Inquietas;
- desistiu ou começou a fumar enquanto toma ADARTREL. O seu médico pode necessitar de ajustar a sua dose.
- está a tomar ADARTREL e o seu médico está a prescrever-lhe outro medicamento.

**Tomar ADARTREL com alimentos e bebidas:**

Tomar ADARTREL com os alimentos poderá reduzir a tendência para sentir-se ou ficar indisposto.

**Gravidez:**

Não é recomendado o uso de ADARTREL durante a gravidez. ADARTREL só deverá ser utilizado durante a gravidez após o seu médico considerar o benefício para si e o potencial risco para o feto. Se estiver grávida, pensar que está grávida ou tencionar engravidar informe imediatamente o seu médico. O seu médico irá aconselhá-la a interromper este medicamento.

**Aleitamento:**

ADARTREL não deverá ser utilizado durante o aleitamento sendo que a produção de leite poderá ser afectada. Informe imediatamente o seu médico se estiver a amamentar ou se tenciona amamentar. O seu médico vai aconselhá-la a interromper este medicamento.

**Condução de veículos e utilização de máquinas:**

Este medicamento normalmente não afecta as actividades habituais das pessoas. No entanto, ADARTREL pode causar sonolência excessiva (sonolência) e episódios de adormecimento súbito. Se sofrer destes efeitos não deverá conduzir ou colocar-se numa situação onde a sonolência ou o

adormecimento poderá colocá-lo a si em risco de lesões graves ou morte (por exemplo utilizar máquinas), até que estes episódios sejam resolvidos.

**Informações importantes sobre alguns componentes de ADARTREL:**

Os doentes com intolerância à lactose devem ter em conta que cada comprimido de ADARTREL contém uma pequena quantidade de lactose. Se o seu médico o informou que tinha um problema de intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

**Crianças:**

Não foi estudada a utilização de ADARTREL em crianças com Síndrome das Pernas Inquietas, pelo que ADARTREL não é prescrito habitualmente em doentes com idade inferior a 18 anos.

### **3. COMO TOMAR ADARTREL**

Tomar ADARTREL sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Tome ADARTREL uma vez ao dia por via oral, todos os dias e à mesma hora. ADARTREL é geralmente tomado imediatamente antes de deitar, mas pode ser tomado até 3 horas antes de se deitar.

Engula o(s) comprimido(s) de ADARTREL inteiro(s) com água. Pode tomar ADARTREL com ou sem alimentos. Tomando ADARTREL com alimentos pode diminuir a ocorrência de náuseas (sensação de indisposição) que é um possível efeito secundário de ADARTREL. Não mastigue o(s) comprimido(s).

A dose exacta de ADARTREL que cada pessoa toma pode ser diferente. O seu médico decidirá qual a dose que necessita tomar em cada dia e como tal deve seguir as indicações do seu médico. Quando começar a tomar ADARTREL, a dose vai ser aumentada gradualmente.

A dose inicial é de 0,25 mg uma vez por dia. Após 2 dias, o seu médico irá provavelmente aumentá-la para 0,5 mg uma vez por dia durante o resto da 1ª semana de tratamento. Em seguida, o seu médico poderá aumentar a dose em 0,5 mg por semana, durante três semanas até uma dose de 2 mg por dia. Em alguns doentes com melhoria insuficiente, a dose poderá ser aumentada gradualmente até um máximo de 4 mg por dia. Após três meses de tratamento com ADARTREL, o seu médico poderá ajustar a dose ou interromper o tratamento dependendo dos seus sintomas e de como se sente.

Lembre-se de tomar o medicamento. Se tiver problemas em lembrar-se de quando deverá tomar o medicamento, peça ajuda ao seu farmacêutico.

Deve continuar a tomar o seu medicamento mesmo que não se sinta melhor, uma vez que pode demorar algumas semanas para que o medicamento produza efeitos. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver a impressão de que o efeito de ADARTREL é demasiado forte ou demasiado fraco. Não tome mais comprimidos para além dos recomendados pelo seu médico.

**Se tomar mais ADARTREL do que deveria:**

Em doentes que tenham tomado uma sobredosagem poderão ocorrer: sensação de indisposição, tonturas (ou sensação de vertigens), sonolência, fadiga (cansaço mental ou físico), dor no estômago, desmaios ou nervosismo. Se tomar mais ADARTREL do que deveria ou se alguém tiver tomado o seu medicamento, informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Mostre-lhes a embalagem.

**Caso se tenha esquecido de tomar ADARTREL:**

Caso se tenha esquecido de tomar a sua dose de ADARTREL, não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

Quando se lembrar de tomar ADARTREL, tome a dose seguinte de ADARTREL à hora habitual. Se se esqueceu de tomar ADARTREL por mais do que alguns dias, consulte o seu médico para que ele lhe aconselhe como recomeçar o tratamento com ADARTREL.

#### **Se parar de tomar ADARTREL:**

Se os seus sintomas se agravarem após a interrupção do tratamento com ADARTREL, deverá contactar o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como os demais medicamentos, ADARTREL pode causar efeitos secundários, no entanto nem todas as pessoas os sentem. Informe o seu médico caso sinta algum efeito secundário que o preocupe. Os efeitos secundários mais frequentes de ADARTREL podem ocorrer no início do tratamento e/ou quando a dose é aumentada. Geralmente os efeitos secundários são ligeiros e podem diminuir após estar a tomar o medicamento durante um curto espaço de tempo.

Os efeitos secundários mais frequentes são:

- sensação de indisposição;
- tonturas (sensação de vertigens);
- sonolência;
- fadiga (cansaço mental ou físico);
- dor de estômago;
- desmaios;
- nervosismo.

Foram referidos pouco frequentemente a sensação de confusão e alucinações. Também pouco frequentemente ADARTREL pode reduzir a pressão sanguínea o que poderá causar tonturas ou desmaios especialmente na passagem da posição sentada ou deitada para a posição erecta.

Durante o tratamento com ADARTREL poderá ocorrer um agravamento não habitual dos sintomas (p. ex.: sintomas tornam-se mais graves, ocorrem mais cedo durante o dia ou após um menor período em repouso, ou afectam outras partes do corpo como os braços). Caso isto ocorra, deverá consultar o seu médico.

Se os seus sintomas se agravarem após a interrupção do tratamento com ADARTREL, deverá contactar o seu médico.

Foram notificados, muito raramente, casos de alteração da função hepática (testes sanguíneos anormais).

ADARTREL pode causar sonolência diurna excessiva (sonolência excessiva) e muito raramente episódios de adormecimento súbito em que os doentes adormecem subitamente sem aparentemente sentirem sono.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## **5. COMO CONSERVAR ADARTREL**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize ADARTREL após o prazo de validade impresso na embalagem exterior.

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## **6. OUTRAS INFORMAÇÕES**

### **Qual a composição de ADARTREL:**

- A substância activa é o ropinirole (sob a forma de cloridrato)
- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido: lactose monohidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, estearato de magnésio

Revestimento: hipromelose, macrogol 400, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172).

### **Qual o aspecto de ADARTREL e conteúdo da embalagem:**

Este medicamento é fornecido em comprimidos revestidos por película, de cor rosa e forma oval, com gravação “GS” numa das faces e “GYG” na outra face. Cada embalagem contém 28 ou 84 comprimidos. Nem todas as embalagens poderão estar comercializadas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:**

Titular da Autorização de Introdução no Mercado: Laboratório GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
França  
tel +33 1 39 178000

[Ver anexo I – A completar nacionalmente]

Fabricante: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,  
Manor Royal, Crawley,  
West Sussex RH10 9QJ, Reino Unido

**Este folheto foi aprovado pela última vez em:**

**ANEXO IV**

**CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

## CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

São referidas de seguida as condições consideradas essenciais para a utilização eficaz e segura do Ropinirole, requeridas pelo CHMP como Compromisso Pós-Autorização de Introdução no Mercado, que deverá ser submetido ao Estado-Membro de referência dentro do prazo determinado:

Área	Descrição:	Data efectiva
<i>Módulo 5 – Relatórios de Estudos Clínicos</i>		
Clínica	<p>Submissão do relatório final do estudo clínico (ROR104836), “Estudo de grupo paralelo, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, para avaliar a eficácia e segurança do ropinirole durante 26 semanas e para avaliar a incidência dos fenómenos de aumento e <i>rebound</i> durante um período de tratamento em fase aberta durante 40 semanas adicionais, em doentes com Síndrome das Pernas Inquietas moderada a grave.”</p> <p>O início do estudo está previsto para <b>Fevereiro de 2006</b>. O período de recrutamento esperado é de <b>18 meses</b>. O relatório final do estudo estará <b>disponível 6 meses</b> após a última visita do último doente incluído no estudo.</p> <p>A GlaxoSmithKline espera submeter o relatório final do estudo em</p>	<b>Julho de 2009</b>