

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTE E DEL
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI
STATI MEMBRI**

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio</u> <u>Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Austria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Austria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Austria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Belgio		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Belgio		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Belgio		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio</u> <u>Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Belgio		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Cipro		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Cipro		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Cipro		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Cipro		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Repubblica ceca		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Repubblica ceca		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Repubblica ceca		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio</u> <u>Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Repubblica ceca		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Danimarca		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Danimarca		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Danimarca		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Danimarca		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Estonia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Estonia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Estonia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio</u> <u>Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Estonia		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	Compressa film rivestita	Uso orale
Finlandia		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Finlandia		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Finlandia		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Finlandia		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex,		ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio</u> <u>Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
	France					
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Francia	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Germania		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Germania		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Germania		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Germania		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Grecia		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministr azione</u>
Grecia		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Grecia		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Grecia		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Ungheria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Ungheria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Ungheria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Ungheria		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Islanda		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio</u> <u>Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Islanda		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Islanda		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Islanda		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Irlanda		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Irlanda		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Irlanda		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Irlanda		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio</u> <u>Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Italia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Italia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Italia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Italia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Lettonia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Lettonia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Lettonia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio</u> <u>Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lettonia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Lituania		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Lituania		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Lituania		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Lituania		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Lussemburgo		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Lussemburgo		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio</u> <u>Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Lussemburgo		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Lussemburgo		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Paesi Bassi		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministr azione</u>
Paesi Bassi		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Paesi Bassi		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Paesi Bassi		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Norvegia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Norvegia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Norvegia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Norvegia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio</u> <u>Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Polonia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Polonia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Polonia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Polonia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Portogallo		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Portogallo		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio</u> <u>Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Portogallo		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Portogallo		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Repubblica slovacca		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Repubblica slovacca		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Repubblica slovacca		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Repubblica slovacca		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio</u> <u>Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Slovenia		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Slovenia		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Slovenia		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Slovenia		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Spagna		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Spagna		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Spagna		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Spagna		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio</u> <u>Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Svezia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Svezia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Svezia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Svezia		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Regno Unito		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Regno Unito		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Compressa film rivestita	Uso orale
Regno Unito		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

Stato membro	<u>Autorizzazione all'immissione in commercio Titolare</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggi</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministr azione</u>
Regno Unito		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Compressa film rivestita	Uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DELL'ADARTREL (cfr. allegato I)

Il 30 giugno 2004 la Francia ha concesso l'autorizzazione all'immissione in commercio di ropinirolo. Prima della fine della procedura di mutuo riconoscimento, la Spagna e i Paesi Bassi hanno presentato all'EMA un deferimento ritenendo che il medicinale possa presentare un rischio per la sanità pubblica in quanto ritenevano che non erano state dimostrate la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con ropinirolo della sindrome delle gambe senza riposo.

Le questioni discusse comprendevano i dati sull'efficacia forniti dagli studi clinici, in particolare relativi al sottogruppo di pazienti con impatto funzionale, e l'efficacia e la sicurezza a lungo termine nonché il rapporto rischio/benefici.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha definito i pazienti idiopatici gravi affetti da sindrome delle gambe senza riposo coloro che presentano un basale sulla scala International Restless Legs Syndrome Rating (IRLS) di 24 punti od oltre. Tuttavia, per il CHMP, tale popolazione di pazienti dovrebbe essere definita con sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave.

Secondo la documentazione disponibile, il profilo di tollerabilità di ropinirolo in tale popolazione di pazienti deve essere analizzato nel contesto di una condizione fisica che influenza significativamente la loro qualità di vita, soprattutto in quanto essi soffrono di insonnia cronica. In tale ambito, i dati di sicurezza ottenuti in studi clinici hanno dimostrato che ropinirolo presenta un profilo accettabile di tolleranza e di sicurezza in pazienti con sindrome delle gambe senza riposo per l'intervallo posologico 0,25 – 4 mg/giorno. Mentre degli effetti indesiderati quali nausea, vomito, vertigine e sonnolenza si riscontravano maggiormente in presenza di ropinirolo rispetto al placebo, la maggior parte dei pazienti presentava degli effetti da lievi a moderati. Tali effetti venivano generalmente segnalati nel corso delle due prime settimane di terapia e il tasso di sospensione del trattamento con ropinirolo era basso e analogo a quello registrato con il placebo. La natura di questi effetti indesiderati concorda con il profilo di sicurezza stabilito di ropinirolo e della classe di antagonisti della dopamina. È stata fornita una valutazione dettagliata degli effetti indesiderati più comuni nella popolazione beneficiaria del trattamento (punteggio IRLS basale di 24-40 punti). Sono stati discussi gli effetti indesiderati specifici dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo, come la comparsa precoce (augmentation) e gli effetti di rebound.

Nel gruppo generale di pazienti arruolati negli studi clinici sul ropinirolo, l'analisi degli effetti indesiderati gravi (SAE) non ha fornito risultati degni di nota.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha effettuato recentemente uno studio, con volontari sani, sugli effetti di ropinirolo sulla conduzione cardiaca. Non è stato osservato alcun effetto significativo sull'intervallo QT.

I dati desunti dal programma di studi clinici sul ropinirolo, con degli studi durati sino a 52 settimane di trattamento con ropinirolo, sono rassicuranti per quanto concerne il significato clinico di episodi potenziali segnalati di comparsa precoce (augmentation) dei sintomi. I tassi riportati nella documentazione sulla comparsa precoce di sintomi (augmentation) associata con gli antagonisti della dopamina comprendenti ropinirolo sono generalmente inferiori a quelli registrati per la levodopa. È importante segnalare che la maggior parte degli episodi di comparsa precoce in presenza di ropinirolo avevano un'importanza clinica limitata, in quanto generalmente i pazienti proseguivano il trattamento tale medicinale senza interruzione e, nella maggior parte dei casi, i ricercatori non hanno aumentato la dose di ropinirolo in caso di comparsa precoce dei sintomi.

Un fenomeno di rebound a seguito della sospensione del trattamento con ropinirolo (rebound di fine trattamento) non può essere escluso. Negli studi clinici, sebbene un punteggio medio totale IRLS 7-10 giorni dopo la sospensione della terapia fosse più alto nei pazienti trattati con ropinirolo rispetto a

quelli trattati con placebo, la gravità dei sintomi a seguito della sospensione della terapia non superava in genere i valori basali dei pazienti trattati con ropinirolo.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha accettato la revisione delle sezioni 4.2 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, allo scopo di precisare che il ropinirolo è indicato nella sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave.

Ha inoltre accettato la revisione della sezione 5.1, per specificare che i pazienti trattati con ropinirolo presentavano punteggi IRLS più elevati nella valutazione di follow-up rispetto ai pazienti trattati con placebo.

Nella popolazione di pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave, il beneficio del trattamento con ropinirolo è evidente in tutti i risultati misurati in maniera consistente. Il profilo di sicurezza, benché ipotecato da sgradevoli effetti indesiderati quali nausea e vomito, costituisce un problema essenzialmente nella fase precoce del trattamento ed è considerato gestibile. La valutazione rischio/beneficio è considerata favorevole per la sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave, come definita nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

Il CHMP dichiara pertanto che non vi sono obiezioni al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Adartrel, per il trattamento sintomatico della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave. Tale autorizzazione all'immissione in commercio è soggetta a condizioni ritenute essenziali per l'uso sicuro ed efficace del medicinale, in base alle quali sarà effettuato uno studio a lungo termine, in doppio cieco e controllato con placebo, quale impegno per la fase successiva all'immissione in commercio (cfr. allegato IV). Il CHMP adotta la versione modificata del riassunto delle caratteristiche del prodotto.

MOTIVAZIONI DELLA MODIFICA DEL "RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO"

Considerato

- che lo scopo del deferimento era la dimostrazione della sicurezza e dell'efficacia del trattamento a lungo termine con ropinirolo della sindrome delle gambe senza riposo,
- che in base alla documentazione presentata e alla discussione scientifica in seno al Comitato, il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente è stato modificato come riportato nell'allegato III.

ALLEGATO III

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO, DELL'ETICHETTATURA E
DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO**

A. RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADARTREL 0,25 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,25 mg di ropinirolo (come cloridrato)

Eccipienti:

Lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Bianche, di forma ovale, con impresso "GS" su di un lato e "MLE" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

ADARTREL è indicato nel trattamento sintomatico della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Adulti

Si raccomanda di adeguare il dosaggio individuale in funzione dell'efficacia e della tollerabilità.

Ropinirolo deve essere assunto immediatamente prima di andare a letto, tuttavia la dose può essere assunta fino a tre ore prima di coricarsi. Ropinirolo può essere assunto con il cibo, per migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Inizio del trattamento (prima settimana)

La dose iniziale raccomandata è di 0,25 mg una volta al giorno (somministrata come specificato sopra) per due giorni. Se tale dose risulta ben tollerata, la dose dovrebbe essere aumentata a 0,5 mg una volta al giorno per il resto della prima settimana.

Regime terapeutico (dalla seconda settimana in avanti)

Successivamente alla fase iniziale del trattamento, la dose giornaliera deve essere aumentata fino a quando non si raggiunga la risposta terapeutica ottimale. La dose media negli studi clinici, nei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo moderata-grave, è stata di 2 mg una volta al giorno.

La dose può essere aumentata a 1 mg una volta al giorno nella seconda settimana. La dose può poi essere aumentata di 0,5 mg a settimana, nel corso delle due settimane successive, fino ad una dose di 2 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti, per raggiungere il miglioramento ottimale, la dose può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 4 mg una volta al giorno. Negli studi clinici la dose è stata aumentata di 0,5 mg ogni settimana fino a 3 mg una volta al giorno e successivamente di 1 mg fino alla dose massima raccomandata di 4 mg una volta al giorno, come riportato in tabella 1.

Dosi superiori a 4 mg una volta al giorno non sono state studiate nei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo.

Tabella 1: Incremento progressivo della dose

Settimana	2	3	4	5*	6*	7*
Dose (mg)/ una volta al giorno	1	1,5	2	2,5	3	4

* Per raggiungere il miglioramento ottimale in alcuni pazienti.

La risposta del paziente a ropinirolo deve essere valutata dopo 3 mesi di trattamento (vedere paragrafo 5.1). A questo punto deve essere riconsiderata la dose prescritta e la necessità di proseguire il trattamento. Se si dovesse sospendere il trattamento per un periodo superiore ad alcuni giorni, il trattamento deve ricominciare seguendo il regime posologico ad incrementi progressivi come sopra riportato.

Bambini e adolescenti

L'uso di ADARTREL non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

Pazienti anziani

Nei pazienti oltre i 65 anni la clearance di ropinirolo si riduce. L'incremento posologico deve essere graduale e gli incrementi successivi devono essere attuati in funzione del miglioramento sintomatico ottenuto.

Pazienti con insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).

Insufficienza epatica grave.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ropinirolo non deve essere usato per il trattamento di acatisia neurolettica e tasichinesia (tendenza compulsiva a camminare, indotta da neurolettici), o di sindrome delle gambe senza riposo secondaria (causata per esempio da insufficienza renale, anemia da carenza di ferro o gravidanza).

Durante il trattamento con ropinirolo si può osservare un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo, sintomi che compaiono più precocemente (augmentation), e che si ripresentano nelle prime ore della mattina (rebound del mattino presto). Se ciò accade, il trattamento deve essere rivisto e può essere preso in considerazione un aggiustamento posologico o la sospensione del trattamento.

Nella malattia di Parkinson, ropinirolo è stato associato non comunemente a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi (vedere paragrafo 4.8), tuttavia, nella sindrome delle gambe senza riposo, questo fenomeno è molto raro.

Ciononostante i pazienti devono essere informati di tale fenomeno e consigliati di prestare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari nel corso del trattamento con ropinirolo. Pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari durante il trattamento con ropinirolo.

Inoltre, è opportuno considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

I pazienti affetti da disturbi psicotici maggiori devono essere trattati con agonisti della dopamina solo se il potenziale beneficio è superiore al rischio.

Ropinirolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Si devono attentamente monitorare gli effetti indesiderati.

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, quali deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

In considerazione del rischio di ipotensione, i pazienti con gravi malattie cardiovascolari (in particolare insufficienza coronarica) devono essere trattati con cautela.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Uno studio di farmacocinetica (con ropinirolo alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) ha evidenziato che ciprofloxacina aumenta la C_{max} e l'AUC di ropinirolo del 60% e 84% rispettivamente, con un potenziale rischio di eventi avversi. Pertanto, in pazienti già in trattamento con ropinirolo, potrebbe essere necessario un aggiustamento della posologia qualora farmaci noti come inibitori del CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina, venissero introdotti o sospesi.

Uno studio di interazione farmacocinetica tra ropinirolo (alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) e teofillina, un substrato del CYP1A2, non ha mostrato alcuna modifica della farmacocinetica sia di ropinirolo che di teofillina. Pertanto non ci si attende che ropinirolo competa con il metabolismo di altri farmaci che sono metabolizzati dal CYP1A2.

Sulla base di dati *in vitro*, ropinirolo alle dosi terapeutiche ha un ridotto potenziale di inibizione del citocromo P450. Pertanto è improbabile che ropinirolo influenzi la farmacocinetica di altri farmaci mediante un meccanismo mediato dal citocromo P450.

E' noto che il fumo di sigaretta induce il metabolismo del CYP1A2, pertanto, se i pazienti iniziano o smettono di fumare durante il trattamento con ropinirolo, può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio.

Aumentate concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in soggetti trattati con terapia ormonale sostitutiva. In soggetti già sottoposti a terapia ormonale sostitutiva, il trattamento con ropinirolo può essere iniziato secondo i normali schemi terapeutici. Tuttavia se la terapia ormonale sostitutiva viene iniziata o interrotta durante il trattamento con ropinirolo, i dosaggi di quest'ultimo potrebbero richiedere eventuali aggiustamenti, in funzione della risposta clinica.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra ropinirolo e domperidone (farmaco usato per il trattamento di nausea e vomito), tali da richiedere un aggiustamento della posologia dell'uno o dell'altro farmaco. Domperidone antagonizza le azioni dopaminergiche periferiche di ropinirolo e non attraversa la barriera emato-encefalica. Da qui il suo valore come anti-emetico in pazienti trattati con agonisti della dopamina che agiscono centralmente.

I neurolettici ed altri antagonisti della dopamina con attività centrale, quali sulpiride o metoclopramide, possono diminuire l'efficacia di ropinirolo e, pertanto, deve essere evitato l'uso concomitante di tali farmaci con ropinirolo.

4.6. Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di ropinirolo in donne in gravidanza.

Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché non è noto il rischio potenziale nell'uomo, si raccomanda di non utilizzare ropinirolo durante la gravidanza, a meno che i potenziali benefici per il paziente superino i potenziali rischi per il feto.

Ropinirolo non deve essere usato nelle madri che allattano, in quanto può inibire la lattazione.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pazienti in trattamento con ropinirolo che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui una diminuita attenzione può mettere essi stessi o gli altri a rischio di gravi danni o decesso (per esempio operare su macchinari) fino a quando tali episodi non si siano risolti (vedere anche paragrafo 4.4).

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito suddivise per classificazione sistemica organica e frequenza. Le frequenze nel corso degli studi clinici sono determinate come incidenze in eccesso rispetto al placebo e sono classificate molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), o non comuni (>1/1.000, <1/100).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Uso del ropinirolo nella sindrome delle gambe senza riposo

Negli studi clinici condotti nella sindrome delle gambe senza riposo la più comune reazione avversa è stata la nausea (circa il 30% dei pazienti). Gli effetti indesiderati sono stati generalmente da lievi a moderati e sono comparsi all'inizio della terapia o al momento dell'incremento della dose e pochi pazienti hanno interrotto lo studio clinico a causa degli effetti indesiderati.

La tabella 2 elenca le reazioni avverse riportate per ropinirolo negli studi clinici della durata di 12 settimane con incidenze >1,0% rispetto a placebo o quelle non comuni ma note per essere associate a ropinirolo.

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici della durata di 12 settimane nella sindrome delle gambe senza riposo (ropinirolo=309, placebo=307)

Disturbi psichiatrici	
Comuni	Nervosismo
Non comuni	Confusione
Alterazioni del sistema nervoso	
Comuni	Sincope, sonnolenza, vertigini.
Alterazioni del sistema vascolare	
Non comuni	Ipotensione posturale, ipotensione.
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	
Molto comuni	Vomito, nausea,
Comuni	Dolore addominale
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	
Comuni	Affaticamento

Negli studi a lungo termine in aperto sono state riportate non comunemente allucinazioni.

Durante il trattamento con ropinirolo può essere osservato un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo, sintomi che compaiono più precocemente (augmentation), e che si ripresentano nelle prime ore della mattina (rebound del mattino presto).

Trattamento degli eventi avversi

Se i pazienti presentano effetti indesiderati significativi, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose. Se gli effetti indesiderati cessano, può essere attuato di nuovo un graduale incremento della dose. Farmaci anti-nausea antagonisti della dopamina non attivi centralmente, quali il domperidone, possono essere usati se necessario.

Altre esperienze con ropinirolo

Ropinirolo è indicato anche nel trattamento della malattia di Parkinson. Le reazioni avverse riportate nei pazienti con malattia di Parkinson in trattamento con ropinirolo in monoterapia e con terapia

aggiuntiva a dosi fino a 24 mg al giorno, con incidenza superiore a quella osservata con placebo, sono descritte di seguito.

Tabella 3: Reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici nella malattia di Parkinson a dosi fino a 24 mg al giorno

Disturbi psichiatrici	
Comuni	Allucinazioni, confusione
Non comuni	Aumento della libido
Alterazioni del sistema nervoso	
Molto comuni	Sincope, discinesia, sonnolenza.
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	
Molto comuni	Nausea
Comuni	Vomito, dolore addominale, pirosi gastrica
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	
Comuni	Edema agli arti inferiori

Segnalazioni post-marketing

Nella malattia di Parkinson, ropinirolo è stato associato a sonnolenza e non comunemente (>1/1.000, <1/100) ad eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di attacchi improvvisi di sonno, tuttavia, nella sindrome delle gambe senza riposo, questo fenomeno è molto raro (<1/10.000).

A seguito di terapia con ropinirolo è stata riportata non comunemente (> 1/1.000, < 1/100) ipotensione posturale o ipotensione, raramente grave.

Sono stati riportati casi molto rari (< 1/10.000) di reazioni epatiche, soprattutto aumento degli enzimi epatici.

4.9. Sovradosaggio

Si può prevedere che i sintomi di sovradosaggio con ropinirolo siano correlati alla sua attività dopaminergica. Tali sintomi possono essere alleviati da un appropriato trattamento con antagonisti della dopamina quali neurolettici o metoclopramide.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Dopamino agonisti, Codice ATC: N04BC04

Meccanismo di azione

Ropinirolo è un agonista D2/D3 della dopamina non ergolino simile che stimola i recettori striatali della dopamina.

Efficacia clinica

ADARTREL deve essere prescritto solo a pazienti con sindrome delle gambe senza Riposo idiopatica da moderata a grave. La sindrome idiopatica da moderata a grave delle gambe senza riposo è rappresentata tipicamente da quei pazienti che soffrono di insonnia o fastidio intenso agli arti.

In quattro studi di efficacia di 12 settimane, i pazienti con sindrome delle gambe senza riposo sono stati randomizzati a ropinirolo o a placebo, e gli effetti sulla scala International Restless Legs Syndrome (IRLS) sono stati valutati alla settimana 12 in confronto al basale. La dose media di ropinirolo per i pazienti moderato-gravi è stata di 2 mg al giorno. In un'analisi combinata dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo moderata-grave, condotta sui quattro studi a 12 settimane, la differenza aggiustata in base al trattamento della variazione rispetto al basale nel punteggio totale della

scala IRLS alla settimana 12, Last Observation Carried Forward (LOCF), nella popolazione Intention To Treat è stata -4,0 punti (95% IC -5,6; -2,4; $p < 0,0001$; valore iniziale e settimana 12 LOCF media punti IRLS: ropinirolo 28,4 e 13,5; placebo 28,2 e 17,4).

Uno studio di polisomnografia di 12 settimane controllato con placebo in pazienti con sindrome delle gambe senza riposo, ha esaminato l'effetto del trattamento con ropinirolo sui movimenti periodici delle gambe nel sonno. E' stata riscontrata una differenza statisticamente significativa, tra ropinirolo e placebo alla settimana 12 rispetto al basale, sui movimenti periodici delle gambe nel sonno.

Sebbene non siano disponibili dati sufficienti per dimostrare adeguatamente l'efficacia a lungo termine di ropinirolo nella sindrome delle gambe senza riposo (vedere paragrafo 4.2), in uno studio di 36 settimane, i pazienti che hanno continuato il trattamento con ropinirolo hanno mostrato una percentuale di ricadute significativamente inferiore a quelle dei pazienti randomizzati a placebo (33% in confronto a 58%, $p = 0,0156$).

Un'analisi combinata dei dati dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo moderata-grave, condotta sui quattro studi a 12 settimane controllati con placebo, ha indicato che i pazienti trattati con ropinirolo riportavano miglioramenti significativi rispetto al placebo nei parametri della Medical Outcome Study Sleep Scale (punteggi nel range 0-100 eccetto che per la quantità di sonno). Le differenze aggiustate per il trattamento tra ropinirolo e placebo sono state: disturbi del sonno (-15,2; 95% IC -19,37; -10,94; $p < 0,0001$), quantità di sonno (0,7 ore, 95% IC 0,49; 0,94; $p < 0,0001$), adeguatezza di sonno (18,6; 95% IC 13,77; 23,45; $p < 0,0001$) e sonnolenza diurna (-7,5; 95% IC -10,86; -4,23; $p < 0,0001$).

Un fenomeno di rebound a seguito della sospensione del trattamento con ropinirolo (rebound di fine trattamento) non può essere escluso. Negli studi clinici, sebbene il punteggio medio totale IRLS 7-10 giorni dopo la sospensione della terapia fosse più alto nei pazienti trattati con ropinirolo rispetto a quelli trattati con placebo, la gravità dei sintomi a seguito della sospensione della terapia non superava in genere i valori basali dei pazienti trattati con ropinirolo.

Negli studi clinici la maggior parte dei pazienti era di origine caucasica.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità di ropinirolo è di circa il 50% (36 - 57%), e la C_{max} viene raggiunta in media 1,5 ore dopo la somministrazione della dose. In presenza di cibo la C_{max} è ritardata fino a circa 2,6 ore ed i livelli plasmatici di picco si riducono del 25%, senza alcun effetto sulla quantità biodisponibile. La biodisponibilità di ropinirolo varia ampiamente tra individuo e individuo.

Distribuzione

Il legame di ropinirolo con le proteine plasmatiche non è elevato (<40%), senza alcun effetto sulla distribuzione che è molto ampia (volume di distribuzione dell'ordine di 7 litri/kg).

Metabolismo

Il ropinirolo è principalmente metabolizzato dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Nessuno dei vari metaboliti che si formano è coinvolto nella attività finale del prodotto ed il principale metabolita è 100 volte meno potente di ropinirolo nei modelli animali impiegati per lo studio della funzione dopaminergica.

Eliminazione

Ropinirolo immodificato ed i suoi metaboliti sono escreti prevalentemente attraverso i reni. L'emivita di eliminazione di ropinirolo è in media di 6 ore.

Linearità

La farmacocinetica di ropinirolo è nel complesso lineare (C_{max} e AUC) nel range terapeutico compreso tra 0,25 mg e 4 mg, dopo singola dose e dopo dosi ripetute.

Caratteristiche correlate alla popolazione

Nei pazienti al di sopra dei 65 anni di età, è possibile una riduzione della clearance sistemica di ropinirolo di circa il 30%.

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min), non si osserva alcuna modifica nella farmacocinetica di ropinirolo. Non sono disponibili dati nei pazienti con insufficienza renale grave.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia: il profilo tossicologico è principalmente determinato dall'attività farmacologica del farmaco: modifiche del comportamento, ipoprolattinemia, diminuzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, ptosi e salivazione. Solo nel ratto albino, è stata osservata una degenerazione retinica in uno studio a lungo termine a dosi elevate (50 mg/kg), probabilmente associata ad un aumento dell'esposizione alla luce.

Genotossicità: non è stata osservata genotossicità nella usuale batteria di test in vitro ed in vivo.

Cancerogenesi: da studi di due anni condotti nel topo e nel ratto a dosaggi fino a 50 mg/kg non è stato evidenziato alcun effetto cancerogeno nel topo. Nel ratto, le uniche lesioni correlate al farmaco sono state iperplasia delle cellule di Leydig e adenoma testicolare, causate dall'effetto ipoprolattinemico di ropinirolo. Tali lesioni sono da considerarsi un fenomeno specie specifico e non costituiscono un rischio relativamente all'impiego clinico di ropinirolo.

Tossicità riproduttiva: la somministrazione di ropinirolo a ratte gravide a dosi tossiche per la madre ha dato luogo a riduzione del peso corporeo a 60 mg/kg (circa 15 volte la AUC alla dose massima nell'uomo), ad aumento delle morti fetali a 90 mg/kg (circa 25 volte la AUC alla dose massima nell'uomo) ed a malformazioni digitali a 150 mg/kg (circa 40 volte la AUC alla dose massima nell'uomo). Non vi sono stati effetti teratogeni nel ratto fino a 120 mg/kg (circa 30 volte la AUC alla dose massima nell'uomo) e nessuna indicazione di un effetto sullo sviluppo nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
croscarmellosio sodico
magnesio stearato

Film di rivestimento:

ipromellosa
macrogol 400
titanio diossido (E 171)
polisorbato 80 (E 433)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PCTFE/alluminio.

Confezioni di 2 o 12 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roi Cedex
Francia
Tel +33 1 39 178000

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO AUTORIZZAZIONE

{GG mese AAAA}

[completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[completare con i dati nazionali]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADARTREL 0,5 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di ropinirolo (come cloridrato)

Eccipienti:

Lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Gialle, di forma ovale, con impresso "GS" su di un lato e "TES" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

ADARTREL è indicato nel trattamento sintomatico della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Adulti

Si raccomanda di adeguare il dosaggio individuale in funzione dell'efficacia e della tollerabilità.

Ropinirolo deve essere assunto immediatamente prima di andare a letto, tuttavia la dose può essere assunta fino a tre ore prima di coricarsi. Ropinirolo può essere assunto con il cibo, per migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Inizio del trattamento (prima settimana)

La dose iniziale raccomandata è di 0,25 mg una volta al giorno (somministrata come specificato sopra) per due giorni. Se tale dose risulta ben tollerata, la dose dovrebbe essere aumentata a 0,5 mg una volta al giorno per il resto della prima settimana.

Regime terapeutico (dalla seconda settimana in avanti)

Successivamente alla fase iniziale del trattamento, la dose giornaliera deve essere aumentata fino a quando non si raggiunga la risposta terapeutica ottimale. La dose media negli studi clinici, nei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo moderata-grave, è stata di 2 mg una volta al giorno.

La dose può essere aumentata a 1 mg una volta al giorno nella seconda settimana. La dose può poi essere aumentata di 0,5 mg a settimana, nel corso delle due settimane successive, fino ad una dose di 2 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti, per raggiungere il miglioramento ottimale, la dose può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 4 mg una volta al giorno. Negli studi clinici la dose è stata aumentata di 0,5 mg ogni settimana fino a 3 mg una volta al giorno e successivamente di 1 mg fino alla dose massima raccomandata di 4 mg una volta al giorno, come riportato in tabella 1.

Dosi superiori a 4 mg una volta al giorno non sono state studiate nei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo.

Tabella 1: Incremento progressivo della dose

Settimana	2	3	4	5*	6*	7*
Dose (mg)/ una volta al giorno	1	1,5	2	2,5	3	4

* Per raggiungere il miglioramento ottimale in alcuni pazienti.

La risposta del paziente a ropinirolo deve essere valutata dopo 3 mesi di trattamento (vedere paragrafo 5.1). A questo punto deve essere riconsiderata la dose prescritta e la necessità di proseguire il trattamento. Se si dovesse sospendere il trattamento per un periodo superiore ad alcuni giorni, il trattamento deve ricominciare seguendo il regime posologico ad incrementi progressivi come sopra riportato.

Bambini e adolescenti

L'uso di ADARTREL non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

Pazienti anziani

Nei pazienti oltre i 65 anni la clearance di ropinirolo si riduce. L'incremento posologico deve essere graduale e gli incrementi successivi devono essere attuati in funzione del miglioramento sintomatico ottenuto.

Pazienti con insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).

Insufficienza epatica grave.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ropinirolo non deve essere usato per il trattamento di acatisia neurolettica e tasichinesia (tendenza compulsiva a camminare, indotta da neurolettici), o di sindrome delle gambe senza riposo secondaria (causata per esempio da insufficienza renale, anemia da carenza di ferro o gravidanza).

Durante il trattamento con ropinirolo si può osservare un peggioramento paradossico dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo, sintomi che compaiono più precocemente (augmentation), e che si ripresentano nelle prime ore della mattina (rebound del mattino presto). Se ciò accade, il trattamento deve essere rivisto e può essere preso in considerazione un aggiustamento posologico o la sospensione del trattamento.

Nella malattia di Parkinson, ropinirolo è stato associato non comunemente a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi (vedere paragrafo 4.8), tuttavia, nella sindrome delle gambe senza riposo, questo fenomeno è molto raro.

Ciononostante i pazienti devono essere informati di tale fenomeno e consigliati di prestare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari nel corso del trattamento con ropinirolo. Pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari durante il trattamento con ropinirolo.

Inoltre, è opportuno considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

I pazienti affetti da disturbi psicotici maggiori devono essere trattati con agonisti della dopamina solo se il potenziale beneficio è superiore al rischio.

Ropinirolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Si devono attentamente monitorare gli effetti indesiderati.

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, quali deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

In considerazione del rischio di ipotensione, i pazienti con gravi malattie cardiovascolari (in particolare insufficienza coronarica) devono essere trattati con cautela.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Uno studio di farmacocinetica (con ropinirolo alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) ha evidenziato che ciprofloxacina aumenta la C_{max} e l'AUC di ropinirolo del 60% e 84% rispettivamente, con un potenziale rischio di eventi avversi. Pertanto, in pazienti già in trattamento con ropinirolo, potrebbe essere necessario un aggiustamento della posologia qualora farmaci noti come inibitori del CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina, venissero introdotti o sospesi.

Uno studio di interazione farmacocinetica tra ropinirolo (alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) e teofillina, un substrato del CYP1A2, non ha mostrato alcuna modifica della farmacocinetica sia di ropinirolo che di teofillina. Pertanto non ci si attende che ropinirolo competa con il metabolismo di altri farmaci che sono metabolizzati dal CYP1A2.

Sulla base di dati *in vitro*, ropinirolo alle dosi terapeutiche ha un ridotto potenziale di inibizione del citocromo P450. Pertanto è improbabile che ropinirolo influenzi la farmacocinetica di altri farmaci mediante un meccanismo mediato dal citocromo P450.

E' noto che il fumo di sigaretta induce il metabolismo del CYP1A2, pertanto, se i pazienti iniziano o smettono di fumare durante il trattamento con ropinirolo, può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio.

Aumentate concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in soggetti trattati con terapia ormonale sostitutiva. In soggetti già sottoposti a terapia ormonale sostitutiva, il trattamento con ropinirolo può essere iniziato secondo i normali schemi terapeutici. Tuttavia se la terapia ormonale sostitutiva viene iniziata o interrotta durante il trattamento con ropinirolo, i dosaggi di quest'ultimo potrebbero richiedere eventuali aggiustamenti, in funzione della risposta clinica.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra ropinirolo e domperidone (farmaco usato per il trattamento di nausea e vomito), tali da richiedere un aggiustamento della posologia dell'uno o dell'altro farmaco. Domperidone antagonizza le azioni dopaminergiche periferiche di ropinirolo e non attraversa la barriera emato-encefalica. Da qui il suo valore come anti-emetico in pazienti trattati con agonisti della dopamina che agiscono centralmente.

I neurolettici ed altri antagonisti della dopamina con attività centrale, quali sulpiride o metoclopramide, possono diminuire l'efficacia di ropinirolo e, pertanto, deve essere evitato l'uso concomitante di tali farmaci con ropinirolo.

4.6. Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di ropinirolo in donne in gravidanza.

Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché non è noto il rischio potenziale nell'uomo, si raccomanda di non utilizzare ropinirolo durante la gravidanza, a meno che i potenziali benefici per il paziente superino i potenziali rischi per il feto.

Ropinirolo non deve essere usato nelle madri che allattano, in quanto può inibire la lattazione.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pazienti in trattamento con ropinirolo che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui una diminuita attenzione può mettere essi stessi o gli altri a rischio di gravi danni o decesso (per esempio operare su macchinari) fino a quando tali episodi non si siano risolti (vedere anche paragrafo 4.4).

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito suddivise per classificazione sistemica organica e frequenza. Le frequenze nel corso degli studi clinici sono determinate come incidenze in eccesso rispetto al placebo e sono classificate molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), o non comuni (>1/1.000, <1/100).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Uso del ropinirolo nella sindrome delle gambe senza riposo

Negli studi clinici condotti nella sindrome delle gambe senza riposo la più comune reazione avversa è stata la nausea (circa il 30% dei pazienti). Gli effetti indesiderati sono stati generalmente da lievi a moderati e sono comparsi all'inizio della terapia o al momento dell'incremento della dose e pochi pazienti hanno interrotto lo studio clinico a causa degli effetti indesiderati.

La tabella 2 elenca le reazioni avverse riportate per ropinirolo negli studi clinici della durata di 12 settimane con incidenze >1,0% rispetto a placebo o quelle non comuni ma note per essere associate a ropinirolo.

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici della durata di 12 settimane nella sindrome delle gambe senza riposo (ropinirolo=309, placebo=307)

Disturbi psichiatrici	
Comuni	Nervosismo
Non comuni	Confusione
Alterazioni del sistema nervoso	
Comuni	Sincope, sonnolenza, vertigini.
Alterazioni del sistema vascolare	
Non comuni	Ipotensione posturale, ipotensione.
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	
Molto comuni	Vomito, nausea,
Comuni	Dolore addominale
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	
Comuni	Affaticamento

Negli studi a lungo termine in aperto sono state riportate non comunemente allucinazioni.

Durante il trattamento con ropinirolo può essere osservato un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo, sintomi che compaiono più precocemente (augmentation), e che si ripresentano nelle prime ore della mattina (rebound del mattino presto).

Trattamento degli eventi avversi

Se i pazienti presentano effetti indesiderati significativi, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose. Se gli effetti indesiderati cessano, può essere attuato di nuovo un graduale incremento della dose. Farmaci anti-nausea antagonisti della dopamina non attivi centralmente, quali il domperidone, possono essere usati se necessario.

Altre esperienze con ropinirolo

Ropinirolo è indicato anche nel trattamento della malattia di Parkinson. Le reazioni avverse riportate nei pazienti con malattia di Parkinson in trattamento con ropinirolo in monoterapia e con terapia aggiuntiva a dosi fino a 24 mg al giorno, con incidenza superiore a quella osservata con placebo, sono descritte di seguito.

Tabella 3: Reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici nella malattia di Parkinson a dosi fino a 24 mg al giorno

Disturbi psichiatrici	
Comuni	Allucinazioni, confusione
Non comuni	Aumento della libido
Alterazioni del sistema nervoso	
Molto comuni	Sincope, discinesia, sonnolenza.
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	
Molto comuni	Nausea
Comuni	Vomito, dolore addominale, pirosi gastrica
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	
Comuni	Edema agli arti inferiori

Segnalazioni post-marketing

Nella malattia di Parkinson, ropinirolo è stato associato a sonnolenza e non comunemente ($>1/1.000$, $<1/100$) ad eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di attacchi improvvisi di sonno, tuttavia, nella sindrome delle gambe senza riposo, questo fenomeno è molto raro ($<1/10.000$).

A seguito di terapia con ropinirolo è stata riportata non comunemente ($> 1/1.000$, $< 1/100$) ipotensione posturale o ipotensione, raramente grave.

Sono stati riportati casi molto rari ($< 1/10.000$) di reazioni epatiche, soprattutto aumento degli enzimi epatici.

4.9. Sovradosaggio

Si può prevedere che i sintomi di sovradosaggio con ropinirolo siano correlati alla sua attività dopaminergica. Tali sintomi possono essere alleviati da un appropriato trattamento con antagonisti della dopamina quali neurolettici o metoclopramide.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Dopamino agonisti, Codice ATC: N04BC04

Meccanismo di azione

Ropinirolo è un agonista D2/D3 della dopamina non ergolino simile che stimola i recettori striatali della dopamina.

Efficacia clinica

ADARTREL deve essere prescritto solo a pazienti con sindrome delle gambe senza Riposo idiopatica da moderata a grave. La sindrome idiopatica da moderata a grave delle gambe senza riposo è rappresentata tipicamente da quei pazienti che soffrono di insonnia o fastidio intenso agli arti.

In quattro studi di efficacia di 12 settimane, i pazienti con sindrome delle gambe senza riposo sono stati randomizzati a ropinirolo o a placebo, e gli effetti sulla scala International Restless Legs Syndrome (IRLS) sono stati valutati alla settimana 12 in confronto al basale. La dose media di ropinirolo per i pazienti moderato-gravi è stata di 2 mg al giorno. In un'analisi combinata dei pazienti

con sindrome delle gambe senza riposo moderata-grave, condotta sui quattro studi a 12 settimane, la differenza aggiustata in base al trattamento della variazione rispetto al basale nel punteggio totale della scala IRLS alla settimana 12, Last Observation Carried Forward (LOCF), nella popolazione Intention To Treat è stata -4,0 punti (95% IC -5,6; -2,4; $p < 0,0001$; valore iniziale e settimana 12 LOCF media punti IRLS: ropinirolo 28,4 e 13,5; placebo 28,2 e 17,4).

Uno studio di polisomnografia di 12 settimane controllato con placebo in pazienti con sindrome delle gambe senza riposo, ha esaminato l'effetto del trattamento con ropinirolo sui movimenti periodici delle gambe nel sonno. E' stata riscontrata una differenza statisticamente significativa, tra ropinirolo e placebo alla settimana 12 rispetto al basale, sui movimenti periodici delle gambe nel sonno.

Sebbene non siano disponibili dati sufficienti per dimostrare adeguatamente l'efficacia a lungo termine di ropinirolo nella sindrome delle gambe senza riposo (vedere paragrafo 4.2), in uno studio di 36 settimane, i pazienti che hanno continuato il trattamento con ropinirolo hanno mostrato una percentuale di ricadute significativamente inferiore a quelle dei pazienti randomizzati a placebo (33% in confronto a 58%, $p = 0,0156$).

Un'analisi combinata dei dati dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo moderata-grave, condotta sui quattro studi a 12 settimane controllati con placebo, ha indicato che i pazienti trattati con ropinirolo riportavano miglioramenti significativi rispetto al placebo nei parametri della Medical Outcome Study Sleep Scale (punteggi nel range 0-100 eccetto che per la quantità di sonno). Le differenze aggiustate per il trattamento tra ropinirolo e placebo sono state: disturbi del sonno (-15,2; 95% IC -19,37; -10,94; $p < 0,0001$), quantità di sonno (0,7 ore, 95% IC 0,49; 0,94; $p < 0,0001$), adeguatezza di sonno (18,6; 95% IC 13,77; 23,45; $p < 0,0001$) e sonnolenza diurna (-7,5; 95% IC -10,86; -4,23; $p < 0,0001$).

Un fenomeno di rebound a seguito della sospensione del trattamento con ropinirolo (rebound di fine trattamento) non può essere escluso. Negli studi clinici, sebbene il punteggio medio totale IRLS 7-10 giorni dopo la sospensione della terapia fosse più alto nei pazienti trattati con ropinirolo rispetto a quelli trattati con placebo, la gravità dei sintomi a seguito della sospensione della terapia non superava in genere i valori basali dei pazienti trattati con ropinirolo.

Negli studi clinici la maggior parte dei pazienti era di origine caucasica.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità di ropinirolo è di circa il 50% (36 - 57%), e la C_{max} viene raggiunta in media 1,5 ore dopo la somministrazione della dose. In presenza di cibo la C_{max} è ritardata fino a circa 2,6 ore ed i livelli plasmatici di picco si riducono del 25%, senza alcun effetto sulla quantità biodisponibile. La biodisponibilità di ropinirolo varia ampiamente tra individuo e individuo.

Distribuzione

Il legame di ropinirolo con le proteine plasmatiche non è elevato (<40%), senza alcun effetto sulla distribuzione che è molto ampia (volume di distribuzione dell'ordine di 7 litri/kg).

Metabolismo

Il ropinirolo è principalmente metabolizzato dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Nessuno dei vari metaboliti che si formano è coinvolto nella attività finale del prodotto ed il principale metabolita è 100 volte meno potente di ropinirolo nei modelli animali impiegati per lo studio della funzione dopaminergica.

Eliminazione

Ropinirolo immodificato ed i suoi metaboliti sono escreti prevalentemente attraverso i reni. L'emivita di eliminazione di ropinirolo è in media di 6 ore.

Linearità

La farmacocinetica di ropinirolo è nel complesso lineare (C_{max} e AUC) nel range terapeutico compreso tra 0,25 mg e 4 mg, dopo singola dose e dopo dosi ripetute.

Caratteristiche correlate alla popolazione

Nei pazienti al di sopra dei 65 anni di età, è possibile una riduzione della clearance sistemica di ropinirolo di circa il 30%.

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min), non si osserva alcuna modifica nella farmacocinetica di ropinirolo. Non sono disponibili dati nei pazienti con insufficienza renale grave.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia: il profilo tossicologico è principalmente determinato dall'attività farmacologica del farmaco: modifiche del comportamento, ipoprolattinemia, diminuzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, ptosi e salivazione. Solo nel ratto albino, è stata osservata una degenerazione retinica in uno studio a lungo termine a dosi elevate (50 mg/kg), probabilmente associata ad un aumento dell'esposizione alla luce.

Genotossicità: non è stata osservata genotossicità nella usuale batteria di test in vitro ed in vivo.

Cancerogenesi: da studi di due anni condotti nel topo e nel ratto a dosaggi fino a 50 mg/kg non è stato evidenziato alcun effetto cancerogeno nel topo. Nel ratto, le uniche lesioni correlate al farmaco sono state iperplasia delle cellule di Leydig e adenoma testicolare, causate dall'effetto ipoprolattinemico di ropinirolo. Tali lesioni sono da considerarsi un fenomeno specie specifico e non costituiscono un rischio relativamente all'impiego clinico di ropinirolo.

Tossicità riproduttiva: la somministrazione di ropinirolo a ratte gravide a dosi tossiche per la madre ha dato luogo a riduzione del peso corporeo a 60 mg/kg (circa 15 volte la AUC alla dose massima nell'uomo), ad aumento delle morti fetali a 90 mg/kg (circa 25 volte la AUC alla dose massima nell'uomo) ed a malformazioni digitali a 150 mg/kg (circa 40 volte la AUC alla dose massima nell'uomo). Non vi sono stati effetti teratogeni nel ratto fino a 120 mg/kg (circa 30 volte la AUC alla dose massima nell'uomo) e nessuna indicazione di un effetto sullo sviluppo nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
croscarmellosio sodico
magnesio stearato

Film di rivestimento:

ipromellosa
macrogol 400
titanio diossido (E 171)
ferro ossido giallo (E 172)
ferro ossido rosso (E 172)
indigotina lacca (E 132)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PCTFE/alluminio.

Confezioni di 28 o 84 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roi Cedex
Francia
Tel +33 1 39 178000

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO AUTORIZZAZIONE

{GG mese AAAA}

[completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[completare con i dati nazionali]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADARTREL 0,5 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di ropinirolo (come cloridrato)

Eccipienti:

Lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Verdi, di forma ovale, con impresso "GS" su di un lato e "SJG" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

ADARTREL è indicato nel trattamento sintomatico della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Adulti

Si raccomanda di adeguare il dosaggio individuale in funzione dell'efficacia e della tollerabilità.

Ropinirolo deve essere assunto immediatamente prima di andare a letto, tuttavia la dose può essere assunta fino a tre ore prima di coricarsi. Ropinirolo può essere assunto con il cibo, per migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Inizio del trattamento (prima settimana)

La dose iniziale raccomandata è di 0,25 mg una volta al giorno (somministrata come specificato sopra) per due giorni. Se tale dose risulta ben tollerata, la dose dovrebbe essere aumentata a 0,5 mg una volta al giorno per il resto della prima settimana.

Regime terapeutico (dalla seconda settimana in avanti)

Successivamente alla fase iniziale del trattamento, la dose giornaliera deve essere aumentata fino a quando non si raggiunga la risposta terapeutica ottimale. La dose media negli studi clinici, nei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo moderata-grave, è stata di 2 mg una volta al giorno.

La dose può essere aumentata a 1 mg una volta al giorno nella seconda settimana. La dose può poi essere aumentata di 0,5 mg a settimana, nel corso delle due settimane successive, fino ad una dose di 2 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti, per raggiungere il miglioramento ottimale, la dose può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 4 mg una volta al giorno. Negli studi clinici la dose è stata aumentata di 0,5 mg ogni settimana fino a 3 mg una volta al giorno e successivamente di 1 mg fino alla dose massima raccomandata di 4 mg una volta al giorno, come riportato in tabella 1.

Dosi superiori a 4 mg una volta al giorno non sono state studiate nei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo.

Tabella 1: Incremento progressivo della dose

Settimana	2	3	4	5*	6*	7*
Dose (mg)/ una volta al giorno	1	1,5	2	2,5	3	4

* Per raggiungere il miglioramento ottimale in alcuni pazienti.

La risposta del paziente a ropinirolo deve essere valutata dopo 3 mesi di trattamento (vedere paragrafo 5.1). A questo punto deve essere riconsiderata la dose prescritta e la necessità di proseguire il trattamento. Se si dovesse sospendere il trattamento per un periodo superiore ad alcuni giorni, il trattamento deve ricominciare seguendo il regime posologico ad incrementi progressivi come sopra riportato.

Bambini e adolescenti

L'uso di ADARTREL non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

Pazienti anziani

Nei pazienti oltre i 65 anni la clearance di ropinirolo si riduce. L'incremento posologico deve essere graduale e gli incrementi successivi devono essere attuati in funzione del miglioramento sintomatico ottenuto.

Pazienti con insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).

Insufficienza epatica grave.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ropinirolo non deve essere usato per il trattamento di acatisia neurolettica e tasichinesia (tendenza compulsiva a camminare, indotta da neurolettici), o di sindrome delle gambe senza riposo secondaria (causata per esempio da insufficienza renale, anemia da carenza di ferro o gravidanza).

Durante il trattamento con ropinirolo si può osservare un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo, sintomi che compaiono più precocemente (augmentation), e che si ripresentano nelle prime ore della mattina (rebound del mattino presto). Se ciò accade, il trattamento deve essere rivisto e può essere preso in considerazione un aggiustamento posologico o la sospensione del trattamento.

Nella malattia di Parkinson, ropinirolo è stato associato non comunemente a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi (vedere paragrafo 4.8), tuttavia, nella sindrome delle gambe senza riposo, questo fenomeno è molto raro.

Ciononostante i pazienti devono essere informati di tale fenomeno e consigliati di prestare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari nel corso del trattamento con ropinirolo. Pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari durante il trattamento con ropinirolo.

Inoltre, è opportuno considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

I pazienti affetti da disturbi psicotici maggiori devono essere trattati con agonisti della dopamina solo se il potenziale beneficio è superiore al rischio.

Ropinirolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Si devono attentamente monitorare gli effetti indesiderati.

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, quali deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

In considerazione del rischio di ipotensione, i pazienti con gravi malattie cardiovascolari (in particolare insufficienza coronarica) devono essere trattati con cautela.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Uno studio di farmacocinetica (con ropinirolo alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) ha evidenziato che ciprofloxacina aumenta la C_{max} e l'AUC di ropinirolo del 60% e 84% rispettivamente, con un potenziale rischio di eventi avversi. Pertanto, in pazienti già in trattamento con ropinirolo, potrebbe essere necessario un aggiustamento della posologia qualora farmaci noti come inibitori del CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina, venissero introdotti o sospesi.

Uno studio di interazione farmacocinetica tra ropinirolo (alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) e teofillina, un substrato del CYP1A2, non ha mostrato alcuna modifica della farmacocinetica sia di ropinirolo che di teofillina. Pertanto non ci si attende che ropinirolo competa con il metabolismo di altri farmaci che sono metabolizzati dal CYP1A2.

Sulla base di dati *in vitro*, ropinirolo alle dosi terapeutiche ha un ridotto potenziale di inibizione del citocromo P450. Pertanto è improbabile che ropinirolo influenzi la farmacocinetica di altri farmaci mediante un meccanismo mediato dal citocromo P450.

E' noto che il fumo di sigaretta induce il metabolismo del CYP1A2, pertanto, se i pazienti iniziano o smettono di fumare durante il trattamento con ropinirolo, può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio.

Aumentate concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in soggetti trattati con terapia ormonale sostitutiva. In soggetti già sottoposti a terapia ormonale sostitutiva, il trattamento con ropinirolo può essere iniziato secondo i normali schemi terapeutici. Tuttavia se la terapia ormonale sostitutiva viene iniziata o interrotta durante il trattamento con ropinirolo, i dosaggi di quest'ultimo potrebbero richiedere eventuali aggiustamenti, in funzione della risposta clinica.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra ropinirolo e domperidone (farmaco usato per il trattamento di nausea e vomito), tali da richiedere un aggiustamento della posologia dell'uno o dell'altro farmaco. Domperidone antagonizza le azioni dopaminergiche periferiche di ropinirolo e non attraversa la barriera emato-encefalica. Da qui il suo valore come anti-emetico in pazienti trattati con agonisti della dopamina che agiscono centralmente.

I neurolettici ed altri antagonisti della dopamina con attività centrale, quali sulpiride o metoclopramide, possono diminuire l'efficacia di ropinirolo e, pertanto, deve essere evitato l'uso concomitante di tali farmaci con ropinirolo.

4.6. Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di ropinirolo in donne in gravidanza.

Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché non è noto il rischio potenziale nell'uomo, si raccomanda di non utilizzare ropinirolo durante la gravidanza, a meno che i potenziali benefici per il paziente superino i potenziali rischi per il feto.

Ropinirolo non deve essere usato nelle madri che allattano, in quanto può inibire la lattazione.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pazienti in trattamento con ropinirolo che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui una diminuita attenzione può mettere essi stessi o gli altri a rischio di gravi danni o decesso (per esempio operare su macchinari) fino a quando tali episodi non si siano risolti (vedere anche paragrafo 4.4).

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito suddivise per classificazione sistemica organica e frequenza. Le frequenze nel corso degli studi clinici sono determinate come incidenze in eccesso rispetto al placebo e sono classificate molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), o non comuni (>1/1.000, <1/100).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Uso del ropinirolo nella sindrome delle gambe senza riposo

Negli studi clinici condotti nella sindrome delle gambe senza riposo la più comune reazione avversa è stata la nausea (circa il 30% dei pazienti). Gli effetti indesiderati sono stati generalmente da lievi a moderati e sono comparsi all'inizio della terapia o al momento dell'incremento della dose e pochi pazienti hanno interrotto lo studio clinico a causa degli effetti indesiderati.

La tabella 2 elenca le reazioni avverse riportate per ropinirolo negli studi clinici della durata di 12 settimane con incidenze >1,0% rispetto a placebo o quelle non comuni ma note per essere associate a ropinirolo.

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici della durata di 12 settimane nella sindrome delle gambe senza riposo (ropinirolo=309, placebo=307)

Disturbi psichiatrici	
Comuni	Nervosismo
Non comuni	Confusione
Alterazioni del sistema nervoso	
Comuni	Sincope, sonnolenza, vertigini.
Alterazioni del sistema vascolare	
Non comuni	Ipotensione posturale, ipotensione.
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	
Molto comuni	Vomito, nausea,
Comuni	Dolore addominale
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	
Comuni	Affaticamento

Negli studi a lungo termine in aperto sono state riportate non comunemente allucinazioni.

Durante il trattamento con ropinirolo può essere osservato un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo, sintomi che compaiono più precocemente (augmentation), e che si ripresentano nelle prime ore della mattina (rebound del mattino presto).

Trattamento degli eventi avversi

Se i pazienti presentano effetti indesiderati significativi, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose. Se gli effetti indesiderati cessano, può essere attuato di nuovo un graduale incremento della dose. Farmaci anti-nausea antagonisti della dopamina non attivi centralmente, quali il domperidone, possono essere usati se necessario.

Altre esperienze con ropinirolo

Ropinirolo è indicato anche nel trattamento della malattia di Parkinson. Le reazioni avverse riportate nei pazienti con malattia di Parkinson in trattamento con ropinirolo in monoterapia e con terapia

aggiuntiva a dosi fino a 24 mg al giorno, con incidenza superiore a quella osservata con placebo, sono descritte di seguito.

Tabella 3: Reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici nella malattia di Parkinson a dosi fino a 24 mg al giorno

Disturbi psichiatrici	
Comuni	Allucinazioni, confusione
Non comuni	Aumento della libido
Alterazioni del sistema nervoso	
Molto comuni	Sincope, discinesia, sonnolenza.
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	
Molto comuni	Nausea
Comuni	Vomito, dolore addominale, pirosi gastrica
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	
Comuni	Edema agli arti inferiori

Segnalazioni post-marketing

Nella malattia di Parkinson, ropinirolo è stato associato a sonnolenza e non comunemente (>1/1.000, <1/100) ad eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di attacchi improvvisi di sonno, tuttavia, nella sindrome delle gambe senza riposo, questo fenomeno è molto raro (<1/10.000).

A seguito di terapia con ropinirolo è stata riportata non comunemente (> 1/1.000, < 1/100) ipotensione posturale o ipotensione, raramente grave.

Sono stati riportati casi molto rari (< 1/10.000) di reazioni epatiche, soprattutto aumento degli enzimi epatici.

4.9. Sovradosaggio

Si può prevedere che i sintomi di sovradosaggio con ropinirolo siano correlati alla sua attività dopaminergica. Tali sintomi possono essere alleviati da un appropriato trattamento con antagonisti della dopamina quali neurolettici o metoclopramide.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Dopamino agonisti, Codice ATC: N04BC04

Meccanismo di azione

Ropinirolo è un agonista D2/D3 della dopamina non ergolino simile che stimola i recettori striatali della dopamina.

Efficacia clinica

ADARTREL deve essere prescritto solo a pazienti con sindrome delle gambe senza Riposo idiopatica da moderata a grave. La sindrome idiopatica da moderata a grave delle gambe senza riposo è rappresentata tipicamente da quei pazienti che soffrono di insonnia o fastidio intenso agli arti.

In quattro studi di efficacia di 12 settimane, i pazienti con sindrome delle gambe senza riposo sono stati randomizzati a ropinirolo o a placebo, e gli effetti sulla scala International Restless Legs Syndrome (IRLS) sono stati valutati alla settimana 12 in confronto al basale. La dose media di ropinirolo per i pazienti moderato-gravi è stata di 2 mg al giorno. In un'analisi combinata dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo moderata-grave, condotta sui quattro studi a 12 settimane, la differenza aggiustata in base al trattamento della variazione rispetto al basale nel punteggio totale della

scala IRLS alla settimana 12, Last Observation Carried Forward (LOCF), nella popolazione Intention To Treat è stata -4,0 punti (95% IC -5,6; -2,4; $p < 0,0001$; valore iniziale e settimana 12 LOCF media punti IRLS: ropinirolo 28,4 e 13,5; placebo 28,2 e 17,4).

Uno studio di polisomnografia di 12 settimane controllato con placebo in pazienti con sindrome delle gambe senza riposo, ha esaminato l'effetto del trattamento con ropinirolo sui movimenti periodici delle gambe nel sonno. E' stata riscontrata una differenza statisticamente significativa, tra ropinirolo e placebo alla settimana 12 rispetto al basale, sui movimenti periodici delle gambe nel sonno.

Sebbene non siano disponibili dati sufficienti per dimostrare adeguatamente l'efficacia a lungo termine di ropinirolo nella sindrome delle gambe senza riposo (vedere paragrafo 4.2), in uno studio di 36 settimane, i pazienti che hanno continuato il trattamento con ropinirolo hanno mostrato una percentuale di ricadute significativamente inferiore a quelle dei pazienti randomizzati a placebo (33% in confronto a 58%, $p = 0,0156$).

Un'analisi combinata dei dati dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo moderata-grave, condotta sui quattro studi a 12 settimane controllati con placebo, ha indicato che i pazienti trattati con ropinirolo riportavano miglioramenti significativi rispetto al placebo nei parametri della Medical Outcome Study Sleep Scale (punteggi nel range 0-100 eccetto che per la quantità di sonno). Le differenze aggiustate per il trattamento tra ropinirolo e placebo sono state: disturbi del sonno (-15,2; 95% IC -19,37; -10,94; $p < 0,0001$), quantità di sonno (0,7 ore, 95% IC 0,49; 0,94; $p < 0,0001$), adeguatezza di sonno (18,6; 95% IC 13,77; 23,45; $p < 0,0001$) e sonnolenza diurna (-7,5; 95% IC -10,86; -4,23; $p < 0,0001$).

Un fenomeno di rebound a seguito della sospensione del trattamento con ropinirolo (rebound di fine trattamento) non può essere escluso. Negli studi clinici, sebbene il punteggio medio totale IRLS 7-10 giorni dopo la sospensione della terapia fosse più alto nei pazienti trattati con ropinirolo rispetto a quelli trattati con placebo, la gravità dei sintomi a seguito della sospensione della terapia non superava in genere i valori basali dei pazienti trattati con ropinirolo.

Negli studi clinici la maggior parte dei pazienti era di origine caucasica.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità di ropinirolo è di circa il 50% (36 - 57%), e la C_{max} viene raggiunta in media 1,5 ore dopo la somministrazione della dose. In presenza di cibo la C_{max} è ritardata fino a circa 2,6 ore ed i livelli plasmatici di picco si riducono del 25%, senza alcun effetto sulla quantità biodisponibile. La biodisponibilità di ropinirolo varia ampiamente tra individuo e individuo.

Distribuzione

Il legame di ropinirolo con le proteine plasmatiche non è elevato (<40%), senza alcun effetto sulla distribuzione che è molto ampia (volume di distribuzione dell'ordine di 7 litri/kg).

Metabolismo

Il ropinirolo è principalmente metabolizzato dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Nessuno dei vari metaboliti che si formano è coinvolto nella attività finale del prodotto ed il principale metabolita è 100 volte meno potente di ropinirolo nei modelli animali impiegati per lo studio della funzione dopaminergica.

Eliminazione

Ropinirolo immodificato ed i suoi metaboliti sono escreti prevalentemente attraverso i reni. L'emivita di eliminazione di ropinirolo è in media di 6 ore.

Linearità

La farmacocinetica di ropinirolo è nel complesso lineare (C_{max} e AUC) nel range terapeutico compreso tra 0,25 mg e 4 mg, dopo singola dose e dopo dosi ripetute.

Caratteristiche correlate alla popolazione

Nei pazienti al di sopra dei 65 anni di età, è possibile una riduzione della clearance sistemica di ropinirolo di circa il 30%.

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min), non si osserva alcuna modifica nella farmacocinetica di ropinirolo. Non sono disponibili dati nei pazienti con insufficienza renale grave.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia: il profilo tossicologico è principalmente determinato dall'attività farmacologica del farmaco: modifiche del comportamento, ipoprolattinemia, diminuzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, ptosi e salivazione. Solo nel ratto albino, è stata osservata una degenerazione retinica in uno studio a lungo termine a dosi elevate (50 mg/kg), probabilmente associata ad un aumento dell'esposizione alla luce.

Genotossicità: non è stata osservata genotossicità nella usuale batteria di test in vitro ed in vivo.

Cancerogenesi: da studi di due anni condotti nel topo e nel ratto a dosaggi fino a 50 mg/kg non è stato evidenziato alcun effetto cancerogeno nel topo. Nel ratto, le uniche lesioni correlate al farmaco sono state iperplasia delle cellule di Leydig e adenoma testicolare, causate dall'effetto ipoprolattinemico di ropinirolo. Tali lesioni sono da considerarsi un fenomeno specie specifico e non costituiscono un rischio relativamente all'impiego clinico di ropinirolo.

Tossicità riproduttiva: la somministrazione di ropinirolo a ratte gravide a dosi tossiche per la madre ha dato luogo a riduzione del peso corporeo a 60 mg/kg (circa 15 volte la AUC alla dose massima nell'uomo), ad aumento delle morti fetali a 90 mg/kg (circa 25 volte la AUC alla dose massima nell'uomo) ed a malformazioni digitali a 150 mg/kg (circa 40 volte la AUC alla dose massima nell'uomo). Non vi sono stati effetti teratogeni nel ratto fino a 120 mg/kg (circa 30 volte la AUC alla dose massima nell'uomo) e nessuna indicazione di un effetto sullo sviluppo nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
croscarmellosio sodico
magnesio stearato

Film di rivestimento:

ipromellosa
macrogol 400
titanio diossido (E 171)
ferro ossido giallo (E 172)
indigotina lacca (E 132)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PCTFE/alluminio.

Confezioni di 28 o 84 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roi Cedex
Francia
Tel +33 1 39 178000

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO AUTORIZZAZIONE

{GG mese AAAA}

[completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[completare con i dati nazionali]

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADARTREL 0,5 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 0,5 mg di ropinirolo (come cloridrato)

Eccipienti:

Lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Rosa, di forma ovale, con impresso "GS" su di un lato e "GYG" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

ADARTREL è indicato nel trattamento sintomatico della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave (vedere paragrafo 5.1).

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Uso orale.

Adulti

Si raccomanda di adeguare il dosaggio individuale in funzione dell'efficacia e della tollerabilità.

Ropinirolo deve essere assunto immediatamente prima di andare a letto, tuttavia la dose può essere assunta fino a tre ore prima di coricarsi. Ropinirolo può essere assunto con il cibo, per migliorare la tollerabilità gastrointestinale.

Inizio del trattamento (prima settimana)

La dose iniziale raccomandata è di 0,25 mg una volta al giorno (somministrata come specificato sopra) per due giorni. Se tale dose risulta ben tollerata, la dose dovrebbe essere aumentata a 0,5 mg una volta al giorno per il resto della prima settimana.

Regime terapeutico (dalla seconda settimana in avanti)

Successivamente alla fase iniziale del trattamento, la dose giornaliera deve essere aumentata fino a quando non si raggiunga la risposta terapeutica ottimale. La dose media negli studi clinici, nei pazienti affetti da sindrome delle gambe senza riposo moderata-grave, è stata di 2 mg una volta al giorno.

La dose può essere aumentata a 1 mg una volta al giorno nella seconda settimana. La dose può poi essere aumentata di 0,5 mg a settimana, nel corso delle due settimane successive, fino ad una dose di 2 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti, per raggiungere il miglioramento ottimale, la dose può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 4 mg una volta al giorno. Negli studi clinici la dose è stata aumentata di 0,5 mg ogni settimana fino a 3 mg una volta al giorno e successivamente di 1 mg fino alla dose massima raccomandata di 4 mg una volta al giorno, come riportato in tabella 1.

Dosi superiori a 4 mg una volta al giorno non sono state studiate nei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo.

Tabella 1: Incremento progressivo della dose

Settimana	2	3	4	5*	6*	7*
Dose (mg)/ una volta al giorno	1	1,5	2	2,5	3	4

* Per raggiungere il miglioramento ottimale in alcuni pazienti.

La risposta del paziente a ropinirolo deve essere valutata dopo 3 mesi di trattamento (vedere paragrafo 5.1). A questo punto deve essere riconsiderata la dose prescritta e la necessità di proseguire il trattamento. Se si dovesse sospendere il trattamento per un periodo superiore ad alcuni giorni, il trattamento deve ricominciare seguendo il regime posologico ad incrementi progressivi come sopra riportato.

Bambini e adolescenti

L'uso di ADARTREL non è raccomandato nei bambini al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

Pazienti anziani

Nei pazienti oltre i 65 anni la clearance di ropinirolo si riduce. L'incremento posologico deve essere graduale e gli incrementi successivi devono essere attuati in funzione del miglioramento sintomatico ottenuto.

Pazienti con insufficienza renale

Non è necessario alcun aggiustamento posologico nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min).

Insufficienza epatica grave.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ropinirolo non deve essere usato per il trattamento di acatisia neurolettica e tasichinesia (tendenza compulsiva a camminare, indotta da neurolettici), o di sindrome delle gambe senza riposo secondaria (causata per esempio da insufficienza renale, anemia da carenza di ferro o gravidanza).

Durante il trattamento con ropinirolo si può osservare un peggioramento paradossico dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo, sintomi che compaiono più precocemente (augmentation), e che si ripresentano nelle prime ore della mattina (rebound del mattino presto). Se ciò accade, il trattamento deve essere rivisto e può essere preso in considerazione un aggiustamento posologico o la sospensione del trattamento.

Nella malattia di Parkinson, ropinirolo è stato associato non comunemente a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi (vedere paragrafo 4.8), tuttavia, nella sindrome delle gambe senza riposo, questo fenomeno è molto raro.

Ciononostante i pazienti devono essere informati di tale fenomeno e consigliati di prestare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari nel corso del trattamento con ropinirolo. Pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari durante il trattamento con ropinirolo.

Inoltre, è opportuno considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia.

I pazienti affetti da disturbi psicotici maggiori devono essere trattati con agonisti della dopamina solo se il potenziale beneficio è superiore al rischio.

Ropinirolo deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza epatica moderata. Si devono attentamente monitorare gli effetti indesiderati.

Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, quali deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo farmaco.

In considerazione del rischio di ipotensione, i pazienti con gravi malattie cardiovascolari (in particolare insufficienza coronarica) devono essere trattati con cautela.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Ropinirolo viene metabolizzato principalmente dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Uno studio di farmacocinetica (con ropinirolo alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) ha evidenziato che ciprofloxacina aumenta la C_{max} e l'AUC di ropinirolo del 60% e 84% rispettivamente, con un potenziale rischio di eventi avversi. Pertanto, in pazienti già in trattamento con ropinirolo, potrebbe essere necessario un aggiustamento della posologia qualora farmaci noti come inibitori del CYP1A2, ad esempio ciprofloxacina, enoxacina o fluvoxamina, venissero introdotti o sospesi.

Uno studio di interazione farmacocinetica tra ropinirolo (alla dose di 2 mg, tre volte al giorno) e teofillina, un substrato del CYP1A2, non ha mostrato alcuna modifica della farmacocinetica sia di ropinirolo che di teofillina. Pertanto non ci si attende che ropinirolo competa con il metabolismo di altri farmaci che sono metabolizzati dal CYP1A2.

Sulla base di dati *in vitro*, ropinirolo alle dosi terapeutiche ha un ridotto potenziale di inibizione del citocromo P450. Pertanto è improbabile che ropinirolo influenzi la farmacocinetica di altri farmaci mediante un meccanismo mediato dal citocromo P450.

E' noto che il fumo di sigaretta induce il metabolismo del CYP1A2, pertanto, se i pazienti iniziano o smettono di fumare durante il trattamento con ropinirolo, può rendersi necessario un aggiustamento del dosaggio.

Aumentate concentrazioni plasmatiche di ropinirolo sono state osservate in soggetti trattati con terapia ormonale sostitutiva. In soggetti già sottoposti a terapia ormonale sostitutiva, il trattamento con ropinirolo può essere iniziato secondo i normali schemi terapeutici. Tuttavia se la terapia ormonale sostitutiva viene iniziata o interrotta durante il trattamento con ropinirolo, i dosaggi di quest'ultimo potrebbero richiedere eventuali aggiustamenti, in funzione della risposta clinica.

Non sono state osservate interazioni farmacocinetiche tra ropinirolo e domperidone (farmaco usato per il trattamento di nausea e vomito), tali da richiedere un aggiustamento della posologia dell'uno o dell'altro farmaco. Domperidone antagonizza le azioni dopaminergiche periferiche di ropinirolo e non attraversa la barriera emato-encefalica. Da qui il suo valore come anti-emetico in pazienti trattati con agonisti della dopamina che agiscono centralmente.

I neurolettici ed altri antagonisti della dopamina con attività centrale, quali sulpiride o metoclopramide, possono diminuire l'efficacia di ropinirolo e, pertanto, deve essere evitato l'uso concomitante di tali farmaci con ropinirolo.

4.6. Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di ropinirolo in donne in gravidanza.

Studi negli animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Poiché non è noto il rischio potenziale nell'uomo, si raccomanda di non utilizzare ropinirolo durante la gravidanza, a meno che i potenziali benefici per il paziente superino i potenziali rischi per il feto.

Ropinirolo non deve essere usato nelle madri che allattano, in quanto può inibire la lattazione.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Pazienti in trattamento con ropinirolo che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui una diminuita attenzione può mettere essi stessi o gli altri a rischio di gravi danni o decesso (per esempio operare su macchinari) fino a quando tali episodi non si siano risolti (vedere anche paragrafo 4.4).

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono elencate di seguito suddivise per classificazione sistemica organica e frequenza. Le frequenze nel corso degli studi clinici sono determinate come incidenze in eccesso rispetto al placebo e sono classificate molto comuni (>1/10), comuni (>1/100, <1/10), o non comuni (>1/1.000, <1/100).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Uso del ropinirolo nella sindrome delle gambe senza riposo

Negli studi clinici condotti nella sindrome delle gambe senza riposo la più comune reazione avversa è stata la nausea (circa il 30% dei pazienti). Gli effetti indesiderati sono stati generalmente da lievi a moderati e sono comparsi all'inizio della terapia o al momento dell'incremento della dose e pochi pazienti hanno interrotto lo studio clinico a causa degli effetti indesiderati.

La tabella 2 elenca le reazioni avverse riportate per ropinirolo negli studi clinici della durata di 12 settimane con incidenze >1,0% rispetto a placebo o quelle non comuni ma note per essere associate a ropinirolo.

Tabella 2: Reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici della durata di 12 settimane nella sindrome delle gambe senza riposo (ropinirolo=309, placebo=307)

Disturbi psichiatrici	
Comuni	Nervosismo
Non comuni	Confusione
Alterazioni del sistema nervoso	
Comuni	Sincope, sonnolenza, vertigini.
Alterazioni del sistema vascolare	
Non comuni	Ipotensione posturale, ipotensione.
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	
Molto comuni	Vomito, nausea,
Comuni	Dolore addominale
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	
Comuni	Affaticamento

Negli studi a lungo termine in aperto sono state riportate non comunemente allucinazioni.

Durante il trattamento con ropinirolo può essere osservato un peggioramento paradossale dei sintomi della sindrome delle gambe senza riposo, sintomi che compaiono più precocemente (augmentation), e che si ripresentano nelle prime ore della mattina (rebound del mattino presto).

Trattamento degli eventi avversi

Se i pazienti presentano effetti indesiderati significativi, deve essere presa in considerazione la riduzione della dose. Se gli effetti indesiderati cessano, può essere attuato di nuovo un graduale incremento della dose. Farmaci anti-nausea antagonisti della dopamina non attivi centralmente, quali il domperidone, possono essere usati se necessario.

Altre esperienze con ropinirolo

Ropinirolo è indicato anche nel trattamento della malattia di Parkinson. Le reazioni avverse riportate nei pazienti con malattia di Parkinson in trattamento con ropinirolo in monoterapia e con terapia aggiuntiva a dosi fino a 24 mg al giorno, con incidenza superiore a quella osservata con placebo, sono descritte di seguito.

Tabella 3: Reazioni avverse al farmaco riportate negli studi clinici nella malattia di Parkinson a dosi fino a 24 mg al giorno

Disturbi psichiatrici	
Comuni	Allucinazioni, confusione
Non comuni	Aumento della libido
Alterazioni del sistema nervoso	
Molto comuni	Sincope, discinesia, sonnolenza.
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	
Molto comuni	Nausea
Comuni	Vomito, dolore addominale, pirosi gastrica
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	
Comuni	Edema agli arti inferiori

Segnalazioni post-marketing

Nella malattia di Parkinson, ropinirolo è stato associato a sonnolenza e non comunemente ($>1/1.000$, $<1/100$) ad eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di attacchi improvvisi di sonno, tuttavia, nella sindrome delle gambe senza riposo, questo fenomeno è molto raro ($<1/10.000$).

A seguito di terapia con ropinirolo è stata riportata non comunemente ($> 1/1.000$, $< 1/100$) ipotensione posturale o ipotensione, raramente grave.

Sono stati riportati casi molto rari ($< 1/10.000$) di reazioni epatiche, soprattutto aumento degli enzimi epatici.

4.9. Sovradosaggio

Si può prevedere che i sintomi di sovradosaggio con ropinirolo siano correlati alla sua attività dopaminergica. Tali sintomi possono essere alleviati da un appropriato trattamento con antagonisti della dopamina quali neurolettici o metoclopramide.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Dopamino agonisti, Codice ATC: N04BC04

Meccanismo di azione

Ropinirolo è un agonista D2/D3 della dopamina non ergolino simile che stimola i recettori striatali della dopamina.

Efficacia clinica

ADARTREL deve essere prescritto solo a pazienti con sindrome delle gambe senza Riposo idiopatica da moderata a grave. La sindrome idiopatica da moderata a grave delle gambe senza riposo è rappresentata tipicamente da quei pazienti che soffrono di insonnia o fastidio intenso agli arti.

In quattro studi di efficacia di 12 settimane, i pazienti con sindrome delle gambe senza riposo sono stati randomizzati a ropinirolo o a placebo, e gli effetti sulla scala International Restless Legs Syndrome (IRLS) sono stati valutati alla settimana 12 in confronto al basale. La dose media di ropinirolo per i pazienti moderato-gravi è stata di 2 mg al giorno. In un'analisi combinata dei pazienti

con sindrome delle gambe senza riposo moderata-grave, condotta sui quattro studi a 12 settimane, la differenza aggiustata in base al trattamento della variazione rispetto al basale nel punteggio totale della scala IRLS alla settimana 12, Last Observation Carried Forward (LOCF), nella popolazione Intention To Treat è stata -4,0 punti (95% IC -5,6; -2,4; $p < 0,0001$; valore iniziale e settimana 12 LOCF media punti IRLS: ropinirolo 28,4 e 13,5; placebo 28,2 e 17,4).

Uno studio di polisomnografia di 12 settimane controllato con placebo in pazienti con sindrome delle gambe senza riposo, ha esaminato l'effetto del trattamento con ropinirolo sui movimenti periodici delle gambe nel sonno. E' stata riscontrata una differenza statisticamente significativa, tra ropinirolo e placebo alla settimana 12 rispetto al basale, sui movimenti periodici delle gambe nel sonno.

Sebbene non siano disponibili dati sufficienti per dimostrare adeguatamente l'efficacia a lungo termine di ropinirolo nella sindrome delle gambe senza riposo (vedere paragrafo 4.2), in uno studio di 36 settimane, i pazienti che hanno continuato il trattamento con ropinirolo hanno mostrato una percentuale di ricadute significativamente inferiore a quelle dei pazienti randomizzati a placebo (33% in confronto a 58%, $p = 0,0156$).

Un'analisi combinata dei dati dei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo moderata-grave, condotta sui quattro studi a 12 settimane controllati con placebo, ha indicato che i pazienti trattati con ropinirolo riportavano miglioramenti significativi rispetto al placebo nei parametri della Medical Outcome Study Sleep Scale (punteggi nel range 0-100 eccetto che per la quantità di sonno). Le differenze aggiustate per il trattamento tra ropinirolo e placebo sono state: disturbi del sonno (-15,2; 95% IC -19,37; -10,94; $p < 0,0001$), quantità di sonno (0,7 ore, 95% IC 0,49; 0,94; $p < 0,0001$), adeguatezza di sonno (18,6; 95% IC 13,77; 23,45; $p < 0,0001$) e sonnolenza diurna (-7,5; 95% IC -10,86; -4,23; $p < 0,0001$).

Un fenomeno di rebound a seguito della sospensione del trattamento con ropinirolo (rebound di fine trattamento) non può essere escluso. Negli studi clinici, sebbene il punteggio medio totale IRLS 7-10 giorni dopo la sospensione della terapia fosse più alto nei pazienti trattati con ropinirolo rispetto a quelli trattati con placebo, la gravità dei sintomi a seguito della sospensione della terapia non superava in genere i valori basali dei pazienti trattati con ropinirolo.

Negli studi clinici la maggior parte dei pazienti era di origine caucasica.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità di ropinirolo è di circa il 50% (36 - 57%), e la C_{max} viene raggiunta in media 1,5 ore dopo la somministrazione della dose. In presenza di cibo la C_{max} è ritardata fino a circa 2,6 ore ed i livelli plasmatici di picco si riducono del 25%, senza alcun effetto sulla quantità biodisponibile. La biodisponibilità di ropinirolo varia ampiamente tra individuo e individuo.

Distribuzione

Il legame di ropinirolo con le proteine plasmatiche non è elevato (<40%), senza alcun effetto sulla distribuzione che è molto ampia (volume di distribuzione dell'ordine di 7 litri/kg).

Metabolismo

Il ropinirolo è principalmente metabolizzato dall'isoenzima CYP1A2 del citocromo P450. Nessuno dei vari metaboliti che si formano è coinvolto nella attività finale del prodotto ed il principale metabolita è 100 volte meno potente di ropinirolo nei modelli animali impiegati per lo studio della funzione dopaminergica.

Eliminazione

Ropinirolo immodificato ed i suoi metaboliti sono escreti prevalentemente attraverso i reni. L'emivita di eliminazione di ropinirolo è in media di 6 ore.

Linearità

La farmacocinetica di ropinirolo è nel complesso lineare (C_{max} e AUC) nel range terapeutico compreso tra 0,25 mg e 4 mg, dopo singola dose e dopo dosi ripetute.

Caratteristiche correlate alla popolazione

Nei pazienti al di sopra dei 65 anni di età, è possibile una riduzione della clearance sistemica di ropinirolo di circa il 30%.

Nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (clearance della creatinina tra 30 e 50 ml/min), non si osserva alcuna modifica nella farmacocinetica di ropinirolo. Non sono disponibili dati nei pazienti con insufficienza renale grave.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicologia: il profilo tossicologico è principalmente determinato dall'attività farmacologica del farmaco: modifiche del comportamento, ipoprolattinemia, diminuzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, ptosi e salivazione. Solo nel ratto albino, è stata osservata una degenerazione retinica in uno studio a lungo termine a dosi elevate (50 mg/kg), probabilmente associata ad un aumento dell'esposizione alla luce.

Genotossicità: non è stata osservata genotossicità nella usuale batteria di test in vitro ed in vivo.

Cancerogenesi: da studi di due anni condotti nel topo e nel ratto a dosaggi fino a 50 mg/kg non è stato evidenziato alcun effetto cancerogeno nel topo. Nel ratto, le uniche lesioni correlate al farmaco sono state iperplasia delle cellule di Leydig e adenoma testicolare, causate dall'effetto ipoprolattinamico di ropinirolo. Tali lesioni sono da considerarsi un fenomeno specie specifico e non costituiscono un rischio relativamente all'impiego clinico di ropinirolo.

Tossicità riproduttiva: la somministrazione di ropinirolo a ratte gravide a dosi tossiche per la madre ha dato luogo a riduzione del peso corporeo a 60 mg/kg (circa 15 volte la AUC alla dose massima nell'uomo), ad aumento delle morti fetali a 90 mg/kg (circa 25 volte la AUC alla dose massima nell'uomo) ed a malformazioni digitali a 150 mg/kg (circa 40 volte la AUC alla dose massima nell'uomo). Non vi sono stati effetti teratogeni nel ratto fino a 120 mg/kg (circa 30 volte la AUC alla dose massima nell'uomo) e nessuna indicazione di un effetto sullo sviluppo nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

lattosio monoidrato
cellulosa microcristallina
croscarmellosio sodico
magnesio stearato

Film di rivestimento:

ipromellosa
macrogol 400
titanio diossido (E 171)
ferro ossido giallo (E 172)
ferro ossido rosso (E 172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PCTFE/alluminio.

Confezioni di 28 o 84 compresse.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roi Cedex
Francia
Tel +33 1 39 178000

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[completare con i dati nazionali]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO AUTORIZZAZIONE

{GG mese AAAA}

[completare con i dati nazionali]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

[completare con i dati nazionali]

B. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ADARTREL 0,25 mg compresse rivestite con film
Ropinirolo

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene ropinirolo 0,25 mg (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo prodotto contiene lattosio
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

2 compresse rivestite con film
12 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Da assumere secondo le disposizioni del medico

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C
Conservare nella confezione originale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO,

Non pertinente

**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roy Cedex
Francia

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

[completare con i dati nazionali]

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADARTREL 0,25 mg compresse rivestite con film
Ropinirolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire GlaxoSmithKline

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ADARTREL 0,5 mg compresse rivestite con film
Ropinirolo

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene ropinirolo 0,5 mg (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo prodotto contiene lattosio
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Da assumere secondo le disposizioni del medico

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C
Conservare nella confezione originale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO,

Non pertinente

**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roy Cedex
Francia

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

[completare con i dati nazionali]

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADARTREL 0,5 mg compresse rivestite con film
Ropinirolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire GlaxoSmithKline

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ADARTREL 1 mg compresse rivestite con film
Ropinirolo

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene ropinirolo 1 mg (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo prodotto contiene lattosio
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Da assumere secondo le disposizioni del medico

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C
Conservare nella confezione originale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO,

Non pertinente

**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roy Cedex
Francia

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

[completare con i dati nazionali]

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADARTREL 1 mg compresse rivestite con film
Ropinirolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire GlaxoSmithKline

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ADARTREL 2 mg compresse rivestite con film
Ropinirolo

2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa contiene ropinirolo 2 mg (come cloridrato)

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Questo prodotto contiene lattosio
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse rivestite con film
84 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso orale

6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Da assumere secondo le disposizioni del medico

8. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM AAAA}

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C
Conservare nella confezione originale

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO,

Non pertinente

**11. NOME ED INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roy Cedex
Francia

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI)
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[completare con i dati nazionali]

13. NUMERO DI LOTTO

[completare con i dati nazionali]

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

[completare con i dati nazionali]

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

[completare con i dati nazionali]

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADARTREL 2 mg compresse rivestite con film
Ropinirolo

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratoire GlaxoSmithKline

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

3. DATA DI SCADENZA

Scad. {MM AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

Lot {numero}

5. ALTRO

C. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

ADARTREL 0,25 mg compresse rivestite con film Ropinirolo (come cloridrato)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ADARTREL e a che cosa serve
2. Prima di prendere ADARTREL
3. Come prendere ADARTREL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ADARTREL
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ADARTREL E A CHE COSA SERVE

ADARTREL appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati agonisti della dopamina. Gli agonisti della dopamina agiscono come una sostanza chimica presente naturalmente nel cervello chiamata dopamina.

ADARTREL è usato per trattare i sintomi della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave. La sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave è rappresentata tipicamente da pazienti che hanno difficoltà nel sonno o con un intenso fastidio alle braccia o alle gambe.

La sindrome delle gambe senza riposo è una condizione caratterizzata da uno stimolo irrefrenabile a muovere le gambe e a volte le braccia, generalmente accompagnata da sensazioni sgradevoli quali formicolio, sensazione di bruciore o di punture. Queste sensazioni compaiono durante i periodi di riposo o di non attività, come stando seduti o distesi, soprattutto nel letto, e peggiorano di sera e di notte. Generalmente l'unico sollievo è dato dal camminare o dal muovere gli arti interessati, e ciò spesso comporta problemi durante il sonno.

ADARTREL allevia il fastidio e riduce lo stimolo a muovere gli arti che interrompe il sonno notturno.

2. PRIMA DI PRENDERE ADARTREL

Non prenda ADARTREL

- se è allergico (ipersensibile) al principio attivo, ropinirolo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di ADARTREL
- se ha una grave malattia al fegato
- se ha una grave malattia ai reni

In caso di dubbi, è essenziale che lei ne parli al suo medico.

Faccia attenzione con ADARTREL soprattutto

Prima di iniziare a prendere questo medicinale, riferisca al suo medico curante se lei:

- è in gravidanza o pensa di esserlo

- sta allattando al seno
- è intollerante ad alcuni zuccheri (per esempio lattosio)
- ha una malattia del fegato
- ha un grave disturbo al cuore
- ha un grave problema di salute mentale

In questi casi il suo medico deve controllare attentamente il trattamento.

Durante il trattamento con ADARTREL faccia attenzione quando guida o utilizza macchinari. Se lei soffre di una sonnolenza estrema o si addormenta improvvisamente senza avere apparentemente sonno, non guidi o azioni macchinari e contatti il suo medico.

Se durante il trattamento i suoi sintomi peggiorano, iniziano prima durante il giorno oppure in anticipo durante il riposo, o interessano altre parti del corpo, quali le braccia, lei deve consultare il medico che può modificare la dose di ADARTREL che sta assumendo.

Assunzione di ADARTREL con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione. L'effetto di ADARTREL può essere aumentato o diminuito da altri medicinali o viceversa. Questi medicinali comprendono:

- ciprofloxacina (un antibiotico)
- - enoxacina (un antibiotico)
- - fluvoxamina (un farmaco usato per trattare la depressione)
- - teofillina (un farmaco usato per trattare l'asma)
- - terapia ormonale sostitutiva
- - anti-psicotici o altri farmaci che bloccano la dopamina nel cervello (per esempio sulpiride o metoclopramide)

Informi il suo medico se lei:

- - sta già ricevendo qualsiasi altro medicinale per la sindrome delle gambe senza riposo
- - smette o inizia a fumare mentre prende ADARTREL. Il medico può avere la necessità di modificare la sua dose.
- - sta prendendo ADARTREL e il medico le sta per prescrivere un qualsiasi altro medicinale.

Assunzione di ADARTREL con cibi e bevande

Assumere ADARTREL con il cibo può ridurre la probabilità di avere nausea o di averne la sensazione.

Gravidanza

L'uso di ADARTREL in caso di gravidanza non è raccomandato. ADARTREL deve essere usato durante la gravidanza solo dopo che il medico ha considerato il beneficio per lei ed il potenziale rischio di danno per il bambino non ancora nato. Informi immediatamente il medico se lei è in gravidanza, se lei pensa di esserlo o se sta programmando una gravidanza. Il medico le consiglierà di sospendere il medicinale.

Allattamento

ADARTREL non deve essere usato durante l'allattamento al seno, in quanto può avere effetto sulla produzione del latte.

Informi immediatamente il medico se lei sta allattando o se sta programmando di allattare il suo bambino. Il medico le consiglierà di sospendere il medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale generalmente non ha effetto sulle normali attività delle persone. Tuttavia ADARTREL può causare una estrema sonnolenza ed episodi di sonno improvviso. Se lei soffre di questo, non deve guidare o mettersi in una situazione dove la sonnolenza o l'addormentarsi può metterla a rischio di lesioni gravi o morte (per esempio azionando macchinari) fino a quando tali episodi non si siano risolti.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ADARTREL

I pazienti che sono intolleranti al lattosio devono tener presente che ogni compressa di ADARTREL contiene una piccola quantità di lattosio. Se il medico le ha detto che lei ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

Bambini

L'uso di ADARTREL in bambini con sindrome delle gambe senza riposo non è stato studiato e pertanto ADARTREL in genere non è prescritto nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

3. COME PRENDERE ADARTREL

Prenda sempre ADARTREL seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Prenda ADARTREL una volta al giorno per bocca, ogni giorno all'incirca alla stessa ora. Generalmente ADARTREL si prende immediatamente prima di andare a dormire, ma può essere preso fino a 3 ore prima di andare a letto.

Deglutire la compressa di ADARTREL intera con acqua. Può prendere ADARTREL con o senza cibo. Prendere ADARTREL con del cibo può diminuire la comparsa della nausea, che è un possibile effetto collaterale di ADARTREL. Non masticare la compressa.

Il corretto dosaggio di ADARTREL non è lo stesso per tutte le persone. Il suo medico deciderà la dose che è necessario prendere ogni giorno e lei deve seguire le istruzioni del medico. Quando lei inizierà a prendere ADARTREL, la dose che prende verrà aumentata gradualmente.

La dose iniziale è di 0,25 mg una volta al giorno. Dopo due giorni il medico probabilmente aumenterà la dose a 0,5 mg una volta al giorno per il resto della prima settimana di trattamento. Poi il medico può aumentare la dose di 0,5 mg a settimana nel corso di tre settimane fino ad una dose di 2 mg al giorno. In alcuni pazienti con un miglioramento insufficiente, la dose può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 4 mg al giorno. Dopo tre mesi di trattamento con ADARTREL, il medico può modificare la dose o interrompere il trattamento in base ai sintomi e a come lei si sente.

Si ricordi di prendere il suo medicinale. Se ha dei problemi nel ricordare quando deve assumerlo, chiedi al farmacista qualche suggerimento.

Sono necessarie alcune settimane perché il farmaco agisca, pertanto deve continuare a prendere il medicinale anche se ancora non si sente meglio. Se lei ha l'impressione che l'effetto di ADARTREL sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista. Non prenda più compresse di quante il medico le ha raccomandato.

Se prende più ADARTREL di quanto deve

Chi prende una dose superiore a quanto deve, può provare: nausea o sensazione di nausea, capogiri, sentirsi assonnato, affaticamento (stanchezza mentale o fisica), dolore di stomaco, svenimenti, nervosismo. Se prende più ADARTREL di quanto deve o se qualcun altro ha preso il suo medicinale, informi immediatamente il medico o il farmacista. Faccia vedere a loro la confezione.

Se si dimentica di prendere ADARTREL

Se scopre di aver dimenticato di prendere la sua dose di ADARTREL non prenda una dose doppia per compensare le singole dosi dimenticate.

Quando si ricorda di prendere ADARTREL, prenda la dose successiva di ADARTREL alla solita ora. Se ha dimenticato di prendere ADARTREL per più di alcuni giorni, consulti il medico per un consiglio sul nuovo inizio di ADARTREL.

Se interrompe il trattamento con ADARTREL

Se i suoi sintomi peggiorano dopo che lei ha interrotto il trattamento con ADARTREL, si rivolga al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, ADARTREL può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano. Informi il suo medico se nota qualsiasi effetto indesiderato che la preoccupa. I più comuni effetti indesiderati di ADARTREL possono comparire quando alcuni pazienti iniziano la loro terapia e/o quando viene aumentata la dose. Gli effetti indesiderati sono generalmente lievi e possono ridursi dopo che ha preso il medicinale per un breve periodo.

Gli effetti indesiderati più comuni sono:

- sensazione di nausea o avere nausea
- capogiri
- sentirsi assonnato
- affaticamento (stanchezza mentale o fisica)
- dolore di stomaco
- svenimenti
- nervosismo

Effetti indesiderati non comuni sono sensazione di confusione e soffrire di allucinazioni. Non comunemente ADARTREL può anche ridurre la pressione del sangue, ciò può provocarle capogiri o svenimenti specialmente quando si alza in piedi da una posizione seduta o distesa.

Durante il trattamento con ADARTREL può provare un inconsueto peggioramento dei sintomi (per esempio i sintomi peggiorano, iniziano prima durante il giorno oppure in anticipo durante il riposo, o interessano altre parti del corpo, quali le braccia). Se questo avviene, deve consultare il suo medico.

Se i suoi sintomi peggiorano dopo che lei ha interrotto il trattamento con ADARTREL, si rivolga al medico o al farmacista.

Molto raramente sono stati segnalati casi di alterazione della funzione del fegato (esami del sangue anomali).

ADARTREL può causare una eccessiva sonnolenza durante il giorno e molto raramente episodi di sonno improvviso, ovvero quando i pazienti improvvisamente si addormentano senza avere apparentemente sonno.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista il prima possibile.

5. COME CONSERVARE ADARTREL

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi ADARTREL dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene ADARTREL

- Il principio attivo è ropinirolo (come cloridrato).
- Gli eccipienti sono:
Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico, magnesio stearato
- Film di rivestimento: ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido (E 171), polisorbato 80 (E 433)

Descrizione dell'aspetto di ADARTREL e contenuto della confezione

Questo medicinale è fornito in compresse rivestite con film, di forma ovale, bianche, con impresso "GS" su di un lato e "MLE" sull'altro lato. Ogni confezione contiene 2 o 12 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roy Cedex
Francia
Tel +33 1 39 178000

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

Produttore: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,
Manor Royal, Crawley,
West Sussex RH10 9QJ, Regno Unito

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

ADARTREL 0,5 mg compresse rivestite con film Ropinirolo (come cloridrato)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ADARTREL e a che cosa serve
2. Prima di prendere ADARTREL
3. Come prendere ADARTREL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ADARTREL
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ADARTREL E A CHE COSA SERVE

ADARTREL appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati agonisti della dopamina. Gli agonisti della dopamina agiscono come una sostanza chimica presente naturalmente nel cervello chiamata dopamina.

ADARTREL è usato per trattare i sintomi della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave. La sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave è rappresentata tipicamente da pazienti che hanno difficoltà nel sonno o con un intenso fastidio alle braccia o alle gambe.

La sindrome delle gambe senza riposo è una condizione caratterizzata da uno stimolo irrefrenabile a muovere le gambe e a volte le braccia, generalmente accompagnata da sensazioni sgradevoli quali formicolio, sensazione di bruciore o di punture. Queste sensazioni compaiono durante i periodi di riposo o di non attività, come stando seduti o distesi, soprattutto nel letto, e peggiorano di sera e di notte. Generalmente l'unico sollievo è dato dal camminare o dal muovere gli arti interessati, e ciò spesso comporta problemi durante il sonno.

ADARTREL allevia il fastidio e riduce lo stimolo a muovere gli arti che interrompe il sonno notturno.

2. PRIMA DI PRENDERE ADARTREL

Non prenda ADARTREL

- se è allergico (ipersensibile) al principio attivo, ropinirolo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di ADARTREL
- se ha una grave malattia al fegato
- se ha una grave malattia ai reni

In caso di dubbi, è essenziale che lei ne parli al suo medico.

Faccia attenzione con ADARTREL soprattutto

Prima di iniziare a prendere questo medicinale, riferisca al suo medico curante se lei:

- è in gravidanza o pensa di esserlo

- sta allattando al seno
- è intollerante ad alcuni zuccheri (per esempio lattosio)
- ha una malattia del fegato
- ha un grave disturbo al cuore
- ha un grave problema di salute mentale

In questi casi il suo medico deve controllare attentamente il trattamento.

Durante il trattamento con ADARTREL faccia attenzione quando guida o utilizza macchinari. Se lei soffre di una sonnolenza estrema o si addormenta improvvisamente senza avere apparentemente sonno, non guidi o azioni macchinari e contatti il suo medico.

Se durante il trattamento i suoi sintomi peggiorano, iniziano prima durante il giorno oppure in anticipo durante il riposo, o interessano altre parti del corpo, quali le braccia, lei deve consultare il medico che può modificare la dose di ADARTREL che sta assumendo.

Assunzione di ADARTREL con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione. L'effetto di ADARTREL può essere aumentato o diminuito da altri medicinali o viceversa. Questi medicinali comprendono:

- ciprofloxacina (un antibiotico)
- - enoxacina (un antibiotico)
- - fluvoxamina (un farmaco usato per trattare la depressione)
- - teofillina (un farmaco usato per trattare l'asma)
- - terapia ormonale sostitutiva
- - anti-psicotici o altri farmaci che bloccano la dopamina nel cervello (per esempio sulpiride o metoclopramide)

Informi il suo medico se lei:

- - sta già ricevendo qualsiasi altro medicinale per la sindrome delle gambe senza riposo
- - smette o inizia a fumare mentre prende ADARTREL. Il medico può avere la necessità di modificare la sua dose.
- - sta prendendo ADARTREL e il medico le sta per prescrivere un qualsiasi altro medicinale.

Assunzione di ADARTREL con cibi e bevande

Assumere ADARTREL con il cibo può ridurre la probabilità di avere nausea o di averne la sensazione.

Gravidanza

L'uso di ADARTREL in caso di gravidanza non è raccomandato. ADARTREL deve essere usato durante la gravidanza solo dopo che il medico ha considerato il beneficio per lei ed il potenziale rischio di danno per il bambino non ancora nato. Informi immediatamente il medico se lei è in gravidanza, se lei pensa di esserlo o se sta programmando una gravidanza. Il medico le consiglierà di sospendere il medicinale.

Allattamento

ADARTREL non deve essere usato durante l'allattamento al seno, in quanto può avere effetto sulla produzione del latte.

Informi immediatamente il medico se lei sta allattando o se sta programmando di allattare il suo bambino. Il medico le consiglierà di sospendere il medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale generalmente non ha effetto sulle normali attività delle persone. Tuttavia ADARTREL può causare una estrema sonnolenza ed episodi di sonno improvviso. Se lei soffre di questo, non deve guidare o mettersi in una situazione dove la sonnolenza o l'addormentarsi può metterla a rischio di lesioni gravi o morte (per esempio azionando macchinari) fino a quando tali episodi non si siano risolti.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ADARTREL

I pazienti che sono intolleranti al lattosio devono tener presente che ogni compressa di ADARTREL contiene una piccola quantità di lattosio. Se il medico le ha detto che lei ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

Bambini

L'uso di ADARTREL in bambini con sindrome delle gambe senza riposo non è stato studiato e pertanto ADARTREL in genere non è prescritto nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

3. COME PRENDERE ADARTREL

Prenda sempre ADARTREL seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Prenda ADARTREL una volta al giorno per bocca, ogni giorno all'incirca alla stessa ora. Generalmente ADARTREL si prende immediatamente prima di andare a dormire, ma può essere preso fino a 3 ore prima di andare a letto.

Deglutire la compressa di ADARTREL intera con acqua. Può prendere ADARTREL con o senza cibo. Prendere ADARTREL con del cibo può diminuire la comparsa della nausea, che è un possibile effetto collaterale di ADARTREL. Non masticare la compressa.

Il corretto dosaggio di ADARTREL non è lo stesso per tutte le persone. Il suo medico deciderà la dose che è necessario prendere ogni giorno e lei deve seguire le istruzioni del medico. Quando lei inizierà a prendere ADARTREL, la dose che prende verrà aumentata gradualmente.

La dose iniziale è di 0,25 mg una volta al giorno. Dopo due giorni il medico probabilmente aumenterà la dose a 0,5 mg una volta al giorno per il resto della prima settimana di trattamento. Poi il medico può aumentare la dose di 0,5 mg a settimana nel corso di tre settimane fino ad una dose di 2 mg al giorno. In alcuni pazienti con un miglioramento insufficiente, la dose può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 4 mg al giorno. Dopo tre mesi di trattamento con ADARTREL, il medico può modificare la dose o interrompere il trattamento in base ai sintomi e a come lei si sente.

Si ricordi di prendere il suo medicinale. Se ha dei problemi nel ricordare quando deve assumerlo, chiedi al farmacista qualche suggerimento.

Sono necessarie alcune settimane perché il farmaco agisca, pertanto deve continuare a prendere il medicinale anche se ancora non si sente meglio. Se lei ha l'impressione che l'effetto di ADARTREL sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista. Non prenda più compresse di quante il medico le ha raccomandato.

Se prende più ADARTREL di quanto deve

Chi prende una dose superiore a quanto deve, può provare: nausea o sensazione di nausea, capogiri, sentirsi assennato, affaticamento (stanchezza mentale o fisica), dolore di stomaco, svenimenti, nervosismo. Se prende più ADARTREL di quanto deve o se qualcun altro ha preso il suo medicinale, informi immediatamente il medico o il farmacista. Faccia vedere a loro la confezione.

Se si dimentica di prendere ADARTREL

Se scopre di aver dimenticato di prendere la sua dose di ADARTREL non prenda una dose doppia per compensare le singole dosi dimenticate.

Quando si ricorda di prendere ADARTREL, prenda la dose successiva di ADARTREL alla solita ora. Se ha dimenticato di prendere ADARTREL per più di alcuni giorni, consulti il medico per un consiglio sul nuovo inizio di ADARTREL.

Se interrompe il trattamento con ADARTREL

Se i suoi sintomi peggiorano dopo che lei ha interrotto il trattamento con ADARTREL, si rivolga al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, ADARTREL può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano. Informi il suo medico se nota qualsiasi effetto indesiderato che la preoccupa. I più comuni effetti indesiderati di ADARTREL possono comparire quando alcuni pazienti iniziano la loro terapia e/o quando viene aumentata la dose. Gli effetti indesiderati sono generalmente lievi e possono ridursi dopo che ha preso il medicinale per un breve periodo.

Gli effetti indesiderati più comuni sono:

- sensazione di nausea o avere nausea
- capogiri
- sentirsi assonnato
- affaticamento (stanchezza mentale o fisica)
- dolore di stomaco
- svenimenti
- nervosismo

Effetti indesiderati non comuni sono sensazione di confusione e soffrire di allucinazioni. Non comunemente ADARTREL può anche ridurre la pressione del sangue, ciò può provocarle capogiri o svenimenti specialmente quando si alza in piedi da una posizione seduta o distesa.

Durante il trattamento con ADARTREL può provare un inconsueto peggioramento dei sintomi (per esempio i sintomi peggiorano, iniziano prima durante il giorno oppure in anticipo durante il riposo, o interessano altre parti del corpo, quali le braccia). Se questo avviene, deve consultare il suo medico.

Se i suoi sintomi peggiorano dopo che lei ha interrotto il trattamento con ADARTREL, si rivolga al medico o al farmacista.

Molto raramente sono stati segnalati casi di alterazione della funzione del fegato (esami del sangue anomali).

ADARTREL può causare una eccessiva sonnolenza durante il giorno e molto raramente episodi di sonno improvviso, ovvero quando i pazienti improvvisamente si addormentano senza avere apparentemente sonno.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista il prima possibile.

5. COME CONSERVARE ADARTREL

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi ADARTREL dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene ADARTREL

- Il principio attivo è ropinirolo (come cloridrato).
- Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico, magnesio stearato

Film di rivestimento: ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido (E 171), ferro ossido giallo (E 172), ferro ossido rosso (E 172), indigotina lacca (E 132)

Descrizione dell'aspetto di ADARTREL e contenuto della confezione

Questo medicinale è fornito in compresse rivestite con film, di forma ovale, gialle, con impresso "GS" su di un lato e "TES" sull'altro lato. Ogni confezione contiene 28 o 84 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roy Cedex
Francia
Tel +33 1 39 178000

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

Produttore: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,
Manor Royal, Crawley,
West Sussex RH10 9QJ, Regno Unito

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

ADARTREL 1 mg compresse rivestite con film Ropinirolo (come cloridrato)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ADARTREL e a che cosa serve
2. Prima di prendere ADARTREL
3. Come prendere ADARTREL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ADARTREL
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ADARTREL E A CHE COSA SERVE

ADARTREL appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati agonisti della dopamina. Gli agonisti della dopamina agiscono come una sostanza chimica presente naturalmente nel cervello chiamata dopamina.

ADARTREL è usato per trattare i sintomi della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave. La sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave è rappresentata tipicamente da pazienti che hanno difficoltà nel sonno o con un intenso fastidio alle braccia o alle gambe.

La sindrome delle gambe senza riposo è una condizione caratterizzata da uno stimolo irrefrenabile a muovere le gambe e a volte le braccia, generalmente accompagnata da sensazioni sgradevoli quali formicolio, sensazione di bruciore o di punture. Queste sensazioni compaiono durante i periodi di riposo o di non attività, come stando seduti o distesi, soprattutto nel letto, e peggiorano di sera e di notte. Generalmente l'unico sollievo è dato dal camminare o dal muovere gli arti interessati, e ciò spesso comporta problemi durante il sonno.

ADARTREL allevia il fastidio e riduce lo stimolo a muovere gli arti che interrompe il sonno notturno.

2. PRIMA DI PRENDERE ADARTREL

Non prenda ADARTREL

- se è allergico (ipersensibile) al principio attivo, ropinirolo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di ADARTREL
- se ha una grave malattia al fegato
- se ha una grave malattia ai reni

In caso di dubbi, è essenziale che lei ne parli al suo medico.

Faccia attenzione con ADARTREL soprattutto

Prima di iniziare a prendere questo medicinale, riferisca al suo medico curante se lei:

- è in gravidanza o pensa di esserlo

- sta allattando al seno
- è intollerante ad alcuni zuccheri (per esempio lattosio)
- ha una malattia del fegato
- ha un grave disturbo al cuore
- ha un grave problema di salute mentale

In questi casi il suo medico deve controllare attentamente il trattamento.

Durante il trattamento con ADARTREL faccia attenzione quando guida o utilizza macchinari. Se lei soffre di una sonnolenza estrema o si addormenta improvvisamente senza avere apparentemente sonno, non guidi o azioni macchinari e contatti il suo medico.

Se durante il trattamento i suoi sintomi peggiorano, iniziano prima durante il giorno oppure in anticipo durante il riposo, o interessano altre parti del corpo, quali le braccia, lei deve consultare il medico che può modificare la dose di ADARTREL che sta assumendo.

Assunzione di ADARTREL con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione. L'effetto di ADARTREL può essere aumentato o diminuito da altri medicinali o viceversa. Questi medicinali comprendono:

- ciprofloxacina (un antibiotico)
- - enoxacina (un antibiotico)
- - fluvoxamina (un farmaco usato per trattare la depressione)
- - teofillina (un farmaco usato per trattare l'asma)
- - terapia ormonale sostitutiva
- - anti-psicotici o altri farmaci che bloccano la dopamina nel cervello (per esempio sulpiride o metoclopramide)

Informi il suo medico se lei:

- - sta già ricevendo qualsiasi altro medicinale per la sindrome delle gambe senza riposo
- - smette o inizia a fumare mentre prende ADARTREL. Il medico può avere la necessità di modificare la sua dose.
- - sta prendendo ADARTREL e il medico le sta per prescrivere un qualsiasi altro medicinale.

Assunzione di ADARTREL con cibi e bevande

Assumere ADARTREL con il cibo può ridurre la probabilità di avere nausea o di averne la sensazione.

Gravidanza

L'uso di ADARTREL in caso di gravidanza non è raccomandato. ADARTREL deve essere usato durante la gravidanza solo dopo che il medico ha considerato il beneficio per lei ed il potenziale rischio di danno per il bambino non ancora nato. Informi immediatamente il medico se lei è in gravidanza, se lei pensa di esserlo o se sta programmando una gravidanza. Il medico le consiglierà di sospendere il medicinale.

Allattamento

ADARTREL non deve essere usato durante l'allattamento al seno, in quanto può avere effetto sulla produzione del latte.

Informi immediatamente il medico se lei sta allattando o se sta programmando di allattare il suo bambino. Il medico le consiglierà di sospendere il medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale generalmente non ha effetto sulle normali attività delle persone. Tuttavia ADARTREL può causare una estrema sonnolenza ed episodi di sonno improvviso. Se lei soffre di questo, non deve guidare o mettersi in una situazione dove la sonnolenza o l'addormentarsi può metterla a rischio di lesioni gravi o morte (per esempio azionando macchinari) fino a quando tali episodi non si siano risolti.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ADARTREL

I pazienti che sono intolleranti al lattosio devono tener presente che ogni compressa di ADARTREL contiene una piccola quantità di lattosio. Se il medico le ha detto che lei ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

Bambini

L'uso di ADARTREL in bambini con sindrome delle gambe senza riposo non è stato studiato e pertanto ADARTREL in genere non è prescritto nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

3. COME PRENDERE ADARTREL

Prenda sempre ADARTREL seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Prenda ADARTREL una volta al giorno per bocca, ogni giorno all'incirca alla stessa ora. Generalmente ADARTREL si prende immediatamente prima di andare a dormire, ma può essere preso fino a 3 ore prima di andare a letto.

Deglutire la compressa di ADARTREL intera con acqua. Può prendere ADARTREL con o senza cibo. Prendere ADARTREL con del cibo può diminuire la comparsa della nausea, che è un possibile effetto collaterale di ADARTREL. Non masticare la compressa.

Il corretto dosaggio di ADARTREL non è lo stesso per tutte le persone. Il suo medico deciderà la dose che è necessario prendere ogni giorno e lei deve seguire le istruzioni del medico. Quando lei inizierà a prendere ADARTREL, la dose che prende verrà aumentata gradualmente.

La dose iniziale è di 0,25 mg una volta al giorno. Dopo due giorni il medico probabilmente aumenterà la dose a 0,5 mg una volta al giorno per il resto della prima settimana di trattamento. Poi il medico può aumentare la dose di 0,5 mg a settimana nel corso di tre settimane fino ad una dose di 2 mg al giorno. In alcuni pazienti con un miglioramento insufficiente, la dose può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 4 mg al giorno. Dopo tre mesi di trattamento con ADARTREL, il medico può modificare la dose o interrompere il trattamento in base ai sintomi e a come lei si sente.

Si ricordi di prendere il suo medicinale. Se ha dei problemi nel ricordare quando deve assumerlo, chiedi al farmacista qualche suggerimento.

Sono necessarie alcune settimane perché il farmaco agisca, pertanto deve continuare a prendere il medicinale anche se ancora non si sente meglio. Se lei ha l'impressione che l'effetto di ADARTREL sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista. Non prenda più compresse di quante il medico le ha raccomandato.

Se prende più ADARTREL di quanto deve

Chi prende una dose superiore a quanto deve, può provare: nausea o sensazione di nausea, capogiri, sentirsi assonnato, affaticamento (stanchezza mentale o fisica), dolore di stomaco, svenimenti, nervosismo. Se prende più ADARTREL di quanto deve o se qualcun altro ha preso il suo medicinale, informi immediatamente il medico o il farmacista. Faccia vedere a loro la confezione.

Se si dimentica di prendere ADARTREL

Se scopre di aver dimenticato di prendere la sua dose di ADARTREL non prenda una dose doppia per compensare le singole dosi dimenticate.

Quando si ricorda di prendere ADARTREL, prenda la dose successiva di ADARTREL alla solita ora. Se ha dimenticato di prendere ADARTREL per più di alcuni giorni, consulti il medico per un consiglio sul nuovo inizio di ADARTREL.

Se interrompe il trattamento con ADARTREL

Se i suoi sintomi peggiorano dopo che lei ha interrotto il trattamento con ADARTREL, si rivolga al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, ADARTREL può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano. Informi il suo medico se nota qualsiasi effetto indesiderato che la preoccupa. I più comuni effetti indesiderati di ADARTREL possono comparire quando alcuni pazienti iniziano la loro terapia e/o quando viene aumentata la dose. Gli effetti indesiderati sono generalmente lievi e possono ridursi dopo che ha preso il medicinale per un breve periodo.

Gli effetti indesiderati più comuni sono:

- sensazione di nausea o avere nausea
- capogiri
- sentirsi assonnato
- affaticamento (stanchezza mentale o fisica)
- dolore di stomaco
- svenimenti
- nervosismo

Effetti indesiderati non comuni sono sensazione di confusione e soffrire di allucinazioni. Non comunemente ADARTREL può anche ridurre la pressione del sangue, ciò può provocarle capogiri o svenimenti specialmente quando si alza in piedi da una posizione seduta o distesa.

Durante il trattamento con ADARTREL può provare un inconsueto peggioramento dei sintomi (per esempio i sintomi peggiorano, iniziano prima durante il giorno oppure in anticipo durante il riposo, o interessano altre parti del corpo, quali le braccia). Se questo avviene, deve consultare il suo medico.

Se i suoi sintomi peggiorano dopo che lei ha interrotto il trattamento con ADARTREL, si rivolga al medico o al farmacista.

Molto raramente sono stati segnalati casi di alterazione della funzione del fegato (esami del sangue anomali).

ADARTREL può causare una eccessiva sonnolenza durante il giorno e molto raramente episodi di sonno improvviso, ovvero quando i pazienti improvvisamente si addormentano senza avere apparentemente sonno.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista il prima possibile.

5. COME CONSERVARE ADARTREL

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi ADARTREL dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene ADARTREL

- Il principio attivo è ropinirolo (come cloridrato).
- Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico, magnesio stearato

Film di rivestimento: ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido (E 171), ferro ossido giallo (E 172), indigotina lacca (E 132)

Descrizione dell'aspetto di ADARTREL e contenuto della confezione

Questo medicinale è fornito in compresse rivestite con film, di forma ovale, verdi, con impresso "GS" su di un lato e "SJG" sull'altro lato. Ogni confezione contiene 28 o 84 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roy Cedex
Francia
Tel +33 1 39 178000

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

Produttore: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,
Manor Royal, Crawley,
West Sussex RH10 9QJ, Regno Unito

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

ADARTREL 2 mg compresse rivestite con film Ropinirolo (come cloridrato)

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è ADARTREL e a che cosa serve
2. Prima di prendere ADARTREL
3. Come prendere ADARTREL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare ADARTREL
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ADARTREL E A CHE COSA SERVE

ADARTREL appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati agonisti della dopamina. Gli agonisti della dopamina agiscono come una sostanza chimica presente naturalmente nel cervello chiamata dopamina.

ADARTREL è usato per trattare i sintomi della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a grave. La sindrome delle gambe senza riposo da moderata a grave è rappresentata tipicamente da pazienti che hanno difficoltà nel sonno o con un intenso fastidio alle braccia o alle gambe.

La sindrome delle gambe senza riposo è una condizione caratterizzata da uno stimolo irrefrenabile a muovere le gambe e a volte le braccia, generalmente accompagnata da sensazioni sgradevoli quali formicolio, sensazione di bruciore o di punture. Queste sensazioni compaiono durante i periodi di riposo o di non attività, come stando seduti o distesi, soprattutto nel letto, e peggiorano di sera e di notte. Generalmente l'unico sollievo è dato dal camminare o dal muovere gli arti interessati, e ciò spesso comporta problemi durante il sonno.

ADARTREL allevia il fastidio e riduce lo stimolo a muovere gli arti che interrompe il sonno notturno.

2. PRIMA DI PRENDERE ADARTREL

Non prenda ADARTREL

- se è allergico (ipersensibile) al principio attivo, ropinirolo, o ad uno qualsiasi degli eccipienti di ADARTREL
- se ha una grave malattia al fegato
- se ha una grave malattia ai reni

In caso di dubbi, è essenziale che lei ne parli al suo medico.

Faccia attenzione con ADARTREL soprattutto

Prima di iniziare a prendere questo medicinale, riferisca al suo medico curante se lei:

- è in gravidanza o pensa di esserlo

- sta allattando al seno
- è intollerante ad alcuni zuccheri (per esempio lattosio)
- ha una malattia del fegato
- ha un grave disturbo al cuore
- ha un grave problema di salute mentale

In questi casi il suo medico deve controllare attentamente il trattamento.

Durante il trattamento con ADARTREL faccia attenzione quando guida o utilizza macchinari. Se lei soffre di una sonnolenza estrema o si addormenta improvvisamente senza avere apparentemente sonno, non guidi o azioni macchinari e contatti il suo medico.

Se durante il trattamento i suoi sintomi peggiorano, iniziano prima durante il giorno oppure in anticipo durante il riposo, o interessano altre parti del corpo, quali le braccia, lei deve consultare il medico che può modificare la dose di ADARTREL che sta assumendo.

Assunzione di ADARTREL con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto altri medicinali, anche quelli senza prescrizione. L'effetto di ADARTREL può essere aumentato o diminuito da altri medicinali o viceversa. Questi medicinali comprendono:

- ciprofloxacina (un antibiotico)
- - enoxacina (un antibiotico)
- - fluvoxamina (un farmaco usato per trattare la depressione)
- - teofillina (un farmaco usato per trattare l'asma)
- - terapia ormonale sostitutiva
- - anti-psicotici o altri farmaci che bloccano la dopamina nel cervello (per esempio sulpiride o metoclopramide)

Informi il suo medico se lei:

- - sta già ricevendo qualsiasi altro medicinale per la sindrome delle gambe senza riposo
- - smette o inizia a fumare mentre prende ADARTREL. Il medico può avere la necessità di modificare la sua dose.
- - sta prendendo ADARTREL e il medico le sta per prescrivere un qualsiasi altro medicinale.

Assunzione di ADARTREL con cibi e bevande

Assumere ADARTREL con il cibo può ridurre la probabilità di avere nausea o di averne la sensazione.

Gravidanza

L'uso di ADARTREL in caso di gravidanza non è raccomandato. ADARTREL deve essere usato durante la gravidanza solo dopo che il medico ha considerato il beneficio per lei ed il potenziale rischio di danno per il bambino non ancora nato. Informi immediatamente il medico se lei è in gravidanza, se lei pensa di esserlo o se sta programmando una gravidanza. Il medico le consiglierà di sospendere il medicinale.

Allattamento

ADARTREL non deve essere usato durante l'allattamento al seno, in quanto può avere effetto sulla produzione del latte.

Informi immediatamente il medico se lei sta allattando o se sta programmando di allattare il suo bambino. Il medico le consiglierà di sospendere il medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Questo medicinale generalmente non ha effetto sulle normali attività delle persone. Tuttavia ADARTREL può causare una estrema sonnolenza ed episodi di sonno improvviso. Se lei soffre di

questo, non deve guidare o mettersi in una situazione dove la sonnolenza o l'addormentarsi può metterla a rischio di lesioni gravi o morte (per esempio azionando macchinari) fino a quando tali episodi non si siano risolti.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di ADARTREL

I pazienti che sono intolleranti al lattosio devono tener presente che ogni compressa di ADARTREL contiene una piccola quantità di lattosio. Se il medico le ha detto che lei ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

Bambini

L'uso di ADARTREL in bambini con sindrome delle gambe senza riposo non è stato studiato e pertanto ADARTREL in genere non è prescritto nei pazienti di età inferiore ai 18 anni.

3. COME PRENDERE ADARTREL

Prenda sempre ADARTREL seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi deve consultare il medico o il farmacista.

Prenda ADARTREL una volta al giorno per bocca, ogni giorno all'incirca alla stessa ora. Generalmente ADARTREL si prende immediatamente prima di andare a dormire, ma può essere preso fino a 3 ore prima di andare a letto.

Deglutire la compressa di ADARTREL intera con acqua. Può prendere ADARTREL con o senza cibo. Prendere ADARTREL con del cibo può diminuire la comparsa della nausea, che è un possibile effetto collaterale di ADARTREL. Non masticare la compressa.

Il corretto dosaggio di ADARTREL non è lo stesso per tutte le persone. Il suo medico deciderà la dose che è necessario prendere ogni giorno e lei deve seguire le istruzioni del medico. Quando lei inizierà a prendere ADARTREL, la dose che prende verrà aumentata gradualmente.

La dose iniziale è di 0,25 mg una volta al giorno. Dopo due giorni il medico probabilmente aumenterà la dose a 0,5 mg una volta al giorno per il resto della prima settimana di trattamento. Poi il medico può aumentare la dose di 0,5 mg a settimana nel corso di tre settimane fino ad una dose di 2 mg al giorno. In alcuni pazienti con un miglioramento insufficiente, la dose può essere aumentata gradualmente fino ad un massimo di 4 mg al giorno. Dopo tre mesi di trattamento con ADARTREL, il medico può modificare la dose o interrompere il trattamento in base ai sintomi e a come lei si sente.

Si ricordi di prendere il suo medicinale. Se ha dei problemi nel ricordare quando deve assumerlo, chieda al farmacista qualche suggerimento.

Sono necessarie alcune settimane perché il farmaco agisca, pertanto deve continuare a prendere il medicinale anche se ancora non si sente meglio. Se lei ha l'impressione che l'effetto di ADARTREL sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista. Non prenda più compresse di quante il medico le ha raccomandato.

Se prende più ADARTREL di quanto deve

Chi prende una dose superiore a quanto deve, può provare: nausea o sensazione di nausea, capogiri, sentirsi assonnato, affaticamento (stanchezza mentale o fisica), dolore di stomaco, svenimenti, nervosismo. Se prende più ADARTREL di quanto deve o se qualcun altro ha preso il suo medicinale, informi immediatamente il medico o il farmacista. Faccia vedere a loro la confezione.

Se si dimentica di prendere ADARTREL

Se scopre di aver dimenticato di prendere la sua dose di ADARTREL non prenda una dose doppia per compensare le singole dosi dimenticate.

Quando si ricorda di prendere ADARTREL, prenda la dose successiva di ADARTREL alla solita ora. Se ha dimenticato di prendere ADARTREL per più di alcuni giorni, consulti il medico per un consiglio sul nuovo inizio di ADARTREL.

Se interrompe il trattamento con ADARTREL

Se i suoi sintomi peggiorano dopo che lei ha interrotto il trattamento con ADARTREL, si rivolga al medico o al farmacista.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, ADARTREL può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano. Informi il suo medico se nota qualsiasi effetto indesiderato che la preoccupa. I più comuni effetti indesiderati di ADARTREL possono comparire quando alcuni pazienti iniziano la loro terapia e/o quando viene aumentata la dose. Gli effetti indesiderati sono generalmente lievi e possono ridursi dopo che ha preso il medicinale per un breve periodo.

Gli effetti indesiderati più comuni sono:

- sensazione di nausea o avere nausea
- capogiri
- sentirsi assonnato
- affaticamento (stanchezza mentale o fisica)
- dolore di stomaco
- svenimenti
- nervosismo

Effetti indesiderati non comuni sono sensazione di confusione e soffrire di allucinazioni. Non comunemente ADARTREL può anche ridurre la pressione del sangue, ciò può provocarle capogiri o svenimenti specialmente quando si alza in piedi da una posizione seduta o distesa.

Durante il trattamento con ADARTREL può provare un inconsueto peggioramento dei sintomi (per esempio i sintomi peggiorano, iniziano prima durante il giorno oppure in anticipo durante il riposo, o interessano altre parti del corpo, quali le braccia). Se questo avviene, deve consultare il suo medico.

Se i suoi sintomi peggiorano dopo che lei ha interrotto il trattamento con ADARTREL, si rivolga al medico o al farmacista.

Molto raramente sono stati segnalati casi di alterazione della funzione del fegato (esami del sangue anomali).

ADARTREL può causare una eccessiva sonnolenza durante il giorno e molto raramente episodi di sonno improvviso, ovvero quando i pazienti improvvisamente si addormentano senza avere apparentemente sonno.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista il prima possibile.

5. COME CONSERVARE ADARTREL

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi ADARTREL dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone.

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non usa più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene ADARTREL

– - Il principio attivo è ropinirolo (come cloridrato).

– Gli eccipienti sono:

Nucleo della compressa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosio sodico, magnesio stearato

Film di rivestimento: ipromellosa, macrogol 400, titanio diossido (E 171), ferro ossido giallo (E 172), ferro ossido rosso (E 172)

Descrizione dell'aspetto di ADARTREL e contenuto della confezione

Questo medicinale è fornito in compresse rivestite con film, di forma ovale, rosa, con impresso "GS" su di un lato e "GYG" sull'altro lato. Ogni confezione contiene 28 o 84 compresse. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio: Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roy Cedex
Francia
Tel +33 1 39 178000

[Vedere Allegato I – completare con i dati nazionali]

Produttore: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,
Manor Royal, Crawley,
West Sussex RH10 9QJ, Regno Unito

Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le condizioni ritenute essenziali per l'impiego sicuro ed efficace del ropinirolo sono incluse nel seguente impegno post-autorizzazione richiesto dal CHMP che dovrà essere presentato allo Stato membro di riferimento nei tempi indicati di seguito:

Area	Descrizione:	Data di scadenza
<i>Modulo 5 – Clinica</i>		
Clinica	<p>Presentare la relazione finale dello studio clinico (ROR104836), “Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, per valutare l'efficacia e la tollerabilità del ropinirolo per 26 settimane e per esaminare inoltre l'incidenza della comparsa precoce (augmentation) e degli effetti di rebound per un periodo ulteriore di 40 settimane di trattamento in aperto in soggetti che soffrono della sindrome delle gambe senza riposo moderata-grave”</p> <p>L'inizio dello studio è previsto nel febbraio 06. Il periodo di reclutamento previsto è di 18 mesi. La relazione finale dello studio sarà disponibile 6 mesi dopo l'ultima visita ai pazienti dello studio. GlaxoSmithKline prevede di presentare la relazione finale dello studio entro il</p>	luglio 09