

**DODATEK I**

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, NAČINOV UPORABE  
ZDRAVILA, VLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM  
V DRŽAVAH ČLANICAH**

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u> <u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Avstrija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Avstrija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Avstrija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Avstrija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Belgija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Belgija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Belgija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u> <u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmaceutska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Belgija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Ciper		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Ciper		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Ciper		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Ciper		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Češka republika		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Češka republika		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Češka republika		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u></b> <b><u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Češka republika		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Danska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Danska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Danska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Danska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Estonija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Estonija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Estonija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u></b> <b><u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Estonija		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	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Finska		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Finska		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Finska		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Finska		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Francija	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Francija	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex,		ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u></b> <b><u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
	France					
Francija	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Francija	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Nemčija		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Nemčija		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Nemčija		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Nemčija		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Grčija		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u></b> <b><u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmaceutska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Grčija		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Grčija		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Grčija		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Madžarska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Madžarska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Madžarska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Madžarska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Islandija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u> <u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmaceutska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Islandija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Islandija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Islandija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Irska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Irska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Irska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Irska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno



<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u> <u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Italija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Italija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Italija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Italija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Latvija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Latvija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Latvija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u> <u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Latvija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Litva		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Litva		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Litva		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Litva		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Luksemburg		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Luksemburg		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u> <u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Luksemburg		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Luksemburg		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Nizozemska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u> <u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Nizozemska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Nizozemska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Nizozemska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Norveška		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Norveška		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Norveška		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Norveška		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u></b> <b><u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Poljska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Poljska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Poljska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Poljska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Portugalska		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Portugalska		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u></b> <b><u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Portugalska		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Portugalska		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Slovaška		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Slovaška		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Slovaška		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Slovaška		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u> <u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Slovenija		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Slovenija		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Slovenija		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Slovenija		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Španija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Španija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Španija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Španija		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u> <u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Švedska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Švedska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Švedska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Švedska		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Združeno kraljestvo		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Združeno kraljestvo		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno
Združeno kraljestvo		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno



<b>Država članica</b>	<b><u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u></b> <b><u>Imetnik</u></b>	<b><u>Vlagatelj</u></b>	<b><u>Izmišljeno ime</u></b>	<b><u>Jakosti</u></b>	<b><u>Farmacevtska oblika</u></b>	<b><u>Način uporabe zdravila</u></b>
Združeno kraljestvo		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmsko obložena tableta	Peroralno

## **DODATEK II**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH  
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILA ZA UPORABO,  
PREDSTAVLJENI S STRANI EVROPSKE AGENCIJE ZA ZDRAVILA**

## ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

### SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA ADARTREL (glejte Dodatek I)

Francija je 30. junija 2004 odobrila dovoljenje za promet za zdravilo Ropinirol. Pred koncem postopka medsebojnega priznavanja sta Španija in Nizozemska pri EMEA sprožili napotitveni postopek zaradi možnosti, da zdravilo predstavlja tveganje za javno zdravje, ker sta bili mnenja, da varnost in učinkovitost pri dolgotrajnem zdravljenju sindroma nemirnih nog z ropinirolom nista bili dokazani.

Obravnavana vprašanja so vključevala med drugim podatke o učinkovitosti, pridobljene v kliničnih preizkušanjih zlasti v podskupini bolnikov, pri katerih je prizadeta funkcionalnost, o dolgoročni učinkovitosti in varnosti kot tudi o razmerju med koristmi in tveganji.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je definiral idiopatični sindrom nemirnih nog kot hud pri tistih bolnikih, ki na mednarodni lestvici sindroma nemirnih nog (MLSNN) dosežejo izhodiščni rezultat 24 točk ali več. Vendar pa bi za CHMP ta populacija bolnikov morala biti definirana kot bolniki z zmernim do hudim idiopatičnim sindromom nemirnih nog.

V skladu z dokumentacijo mora biti profil primernosti ropinirola v tej populaciji bolnikov analiziran ob upoštevanju fizičnega stanja bolnikov, ki pomembno vpliva na njihovo kakovost življenja, predvsem zaradi dejstva, da bolniki s sindromom nemirnih nog trpijo tudi za kronično nespečnostjo. V tem okviru so podatki o varnosti iz kliničnih preizkušanj pokazali, da sta primernost in varnostni profil ropinirola sprejemljiva pri bolnikih s sindromom nemirnih nog v razponu odmerkov od 0,25 – 4 mg/dan. Čeprav so se neželeni učinki, navzea, bruhanje, omotica in somnolenca, pojavili pogosteje pri zdravljenju z ropinirolom kot s placebom, so bili pri večini bolnikov ti dogodki blagi do zmerni. O teh dogodkih so večinoma poročali v začetnih dveh tednih zdravljenja, stopnja izključitve iz zdravljenja z ropinirolom je bila nizka in podobna tisti pri zdravljenju s placebom. Narava teh dogodkov se sklada s poznanim varnostnim profilom ropinirola in z razredom zdravil, v katerega spadajo agonisti dopamina. Predložena je bila podrobna ocena najpogostejših neželenih učinkov pri ciljni populaciji (izhodiščni rezultat na MLSNN 24-40 točk) Obravnavani so bili neželeni učinki, ki so specifični za bolnike z sindromom nemirnih nog, kot je avgmentacija, ter rebound učinki.

Analiza resnih neželenih učinkov ni pokazala posebnosti v celotni skupini bolnikov, ki so sodelovali v kliničnih študijah z ropinirolom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je pred nedavnim izvedel študijo na zdravih prostovoljcih o učinkih ropinirola na srčno prevajanje. Opazjenih ni bilo nobenih klinično pomembnih učinkov na QT interval.

Podatki, pridobljeni iz programa kliničnih preizkušanj ropinirola s študijami do 52 tednov trajajočih zdravljenj z ropinirolom, so pomirjujoči, v kolikor je sporočena klinična pomembnost potencialnih epizod avgmentacije. V literaturi zabeležene stopnje avgmentacije, povezane z agonisti dopamina, vključno z ropinirolom so na splošno nižje kot tiste, poročane za levodopo. Še pomembneje pa je, da je večina epizod avgmentacije zaradi ropinirola bila klinično omejeno pomembna, saj so bolniki navadno lahko nadaljevali zdravljenje z ropinirolom brez prekinitve, prav tako pa v večini primerov preizkuševalci zaradi avgmentacije niso povečali odmerka ropinirola.

Rebound fenomena po prekinitvi zdravljenja z ropinirolom (rebound ob koncu zdravljenja) ne moremo izključiti. Kljub temu, da je bil 7 do 10 dni po prekinitvi zdravljenja povprečni skupni rezultat na MLSNN višji pri bolnikih, ki so prejeli ropinirol, kot pa pri bolnikih, ki so prejeli placebo, v kliničnih raziskavah pri bolnikih, ki so prejeli ropinirol, resnost simptomov po prekinitvi zdravljenja na splošno ni presežala tistih v izhodišču.

Imetnik dovoljenja za promet se je strinjal, da bo revidiral razdelka 4.2 in 5.1 v SPC tako, da bo natančno navedel, da je ropinirol indiciran za zdravljenje zmernega do hudega idiopatičnega sindroma nemirnih nog.

Imetnik dovoljenja za promet se je strinjal tudi, da bo razdelek 5.1 revidiral tako, da bo v njem natančno navedel, da so bile vrednosti na MLSNN v naknadni oceni višje pri bolnikih, ki so prejeli ropinirol, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo.

Pri populaciji z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog so koristi zdravljenja z ropinirolom razvidne iz vseh rezultatov, merjenih na konsistenten način. V varnostnem profilu so predstavljeni neprijetni stranski učinki kot so navzea in bruhanje, ki pa so večinoma težave v zgodnji fazi zdravljenja in se štejejo za obvladljive. Razmerje med koristmi in tveganji se šteje za ugodno pri zmernem do hudem sindromu nemirnih nog kot je definiran v SPC.

Zato je CHMP priporočil, da ni nobenih ovir za odobritev dovoljenja za promet za Adartrel za simptomatsko zdravljenje zmernega do hudega idiopatičnega sindroma nemirnih nog. Dovoljenje za promet je odvisno od pogojev, za katere se šteje, da so bistveni za varno in učinkovito uporabo zdravila, to pomeni, da mora biti kot del postmarketinških obveznosti izvedeno dolgoročno, dvojno slepo, s placebom kontrolirano preizkušanje (glejte Dodatek IV). Spremenjeni in dopolnjeni SPC je CHMP podprl.

## **RAZLOGI ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

Ker

- je bil namen napotitve, da se dokaže varnost in učinkovitost ropinirola pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov s sindromom nemirnih nog,
- je bil na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave znotraj Odbora Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga je predlagal vlagatelj, spremenjen kot je določeno v Dodatku III.

### **DODATEK III**

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

### **1. IME ZDRAVILA**

ADARTREL 0,25 mg filmsko obložene tablete

### **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 0,25 mg ropinirola (v obliki klorida).

Pomožne snovi:

laktoza

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

Filmsko obložena tableta

Bele, ovalne tablete, označene z "GS" na eni in "MLE" na drugi strani.

### **4. KLINIČNI PODATKI**

#### **4.1. Terapevtske indikacije**

Zdravilo ADARTREL je indicirano za simptomatsko zdravljenje zmernega do hudega idiopatičnega sindroma nemirnih nog (glejte poglavje 5.1).

#### **4.2. Odmerjanje in način uporabe**

Peroralna uporaba

## Odrasli

Priporočamo individualno povečevanje odmerka, upoštevajoč učinkovitost in prenašanje zdravila. Bolnik mora ropinirol vzeti neposredno pred spanjem, vendar pa lahko odmerek ropinirola vzame tudi do 3 ure pred načrtovanim počitkom. Bolniki lahko ropinirol jemljejo skupaj s hrano, kar izboljša gastrointestinalno toleranco.

### *Uvajanje zdravljenja (1. teden)*

V prvih dveh dneh zdravljenja priporočamo začetni odmerek 0,25 mg enkrat na dan (odmerek bolnik vzame, kot je navedeno zgoraj). Če bolnik začetni odmerek dobro prenaša, je potrebno v preostanku prvega tedna odmerek povečati na 0,5 mg enkrat na dan.

### *Režim zdravljenja (od 2. tedna dalje)*

Po uvodnem obdobju zdravljenja moramo dnevni odmerek povečevati, dokler ne dosežemo optimalnega terapevtskega odziva. V kliničnih preskušanjih je bil pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog srednji odmerek 2 mg enkrat na dan.

V 2. tednu zdravljenja lahko odmerek povečamo na 1 mg enkrat na dan. V naslednjih dveh tednih lahko odmerek tedensko povečujemo za 0,5 mg, do doseženega odmerka 2 mg enkrat na dan. Pri posameznih bolnikih bo za doseg optimalnega izboljšanja odmerek morda potrebno postopno povečevati do največjega odmerka 4 mg enkrat na dan. V kliničnih raziskavah so odmerek tedensko povečevali za 0,5 mg do doseženega odmerka 3 mg enkrat na dan in nato po 1 mg, do največjega priporočenega odmerka 4 mg enkrat na dan, kot je prikazano v tabeli 1.

Raziskave z odmerki, višjimi od 4 mg enkrat na dan pri bolnikih s sindromom nemirnih nog niso bile izvedene.

Tabela 1 Povečevanje odmerka

Teden	2	3	4	5*	6*	7*
Odmerek (mg)/enkrat na dan	1	1,5	2	2,5	3	4

\* Za doseg optimalnega izboljšanja pri posameznih bolnikih.

Bolnikov odziv na zdravljenje z ropinirolom je treba oceniti po 3 mesecih zdravljenja (glejte poglavje 5.1). V tem času je treba ovrednotiti predpisani odmerek in oceniti potrebo po kontinuiranem zdravljenju. Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je potrebno ponovno uvesti s postopnim povečevanjem odmerka, kot je opisano zgoraj.

## Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporabe zdravila ADARTREL pri otrocih, mlajših od 18 let ne priporočamo.

## Starostniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je očistek ropinirola manjši. Povečevanje odmerka mora biti postopno in v skladu s simptomatskim odzivom.

## Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek med 30 in 50 ml/min) odmerka ni potrebno prilagajati.

### 4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Huda okvara ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min).

Huda okvara jeter.

### 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ropinirola ne smemo uporabljati za zdravljenje nevroleptične akatizije, tasikinezije (z nevroleptiki povzročene kompulzivne težnje za hojo) ali sekundarnega sindroma nemirnih nog (npr. zaradi odpovedi ledvic, anemije zaradi pomanjkanja železa ali nosečnosti).

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko pojavi paradokсно poslabšanje simptomov sindroma nemirnih nog z zgodnejšim pojavom (avgmentacija) in ponovitev simptomov v zgodnjih jutranjih urah (zgodnji jutranji rebound). V takšnih primerih je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti in po potrebi odmerke prilagoditi ali zdravljenje opustiti.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je bila uporaba ropinirola občasno povezana s somnolenco in z epizodami nenadnega nastopa spanja (glejte poglavje 4.8), vendar pa je ta fenomen pri bolnikih s sindromom nemirnih nog zelo redek. Kljub temu pa je bolnike o tem fenomenu potrebno poučiti in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem z ropinirolom pri vožnji ali upravljanju vozil in strojev previdni. Bolniki, pri katerih se je pojavila somnolenca in/ali epizoda nenadnega nastopa spanja, morajo vožnjo ali upravljanje vozil in strojev opustiti. Še več, morda bo celo potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali opustitvi zdravljenja.

Bolniki s hujšimi psihozami se z agonisti dopamina ne smejo zdraviti. S temi zdravili se lahko zdravijo le, če potencialne koristi prevladajo nad možnim tveganjem.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost pri uporabi ropinirola. Neželene učinke je treba skrbno nadzirati.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pri zdravljenju bolnikov s hudo kardiovaskularno boleznijo (še posebej bolnikov s koronarno insuficienco) je zaradi tveganja za hipotenzijo potrebna previdnost.

### 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ropinirol se presnavlja predvsem s pomočjo izoencima CYP1A2, ki pripada družini encimov citokrom P450. S farmakokinetično študijo (ropinirol v odmerku 2 mg trikrat na dan) je bilo ugotovljeno, da se zaradi ciprofloksacina povečata tako  $C_{max}$  kot AUC ropinirola, in sicer  $C_{max}$  za 60 %, AUC pa za 84 %, kar predstavlja možno tveganje za pojav neželenih dogodkov. Če se pri bolnikih, ki že prejemajo ropinirol, uvedejo ali ukinejo zdravila, ki so znani zaviralci CYP1A2, npr. ciprofloksacin, enoksacin ali fluvoksamin, bo odmerke ropinirola torej morda potrebno prilagoditi.

S študijo farmakokinetičnih interakcij med ropinirolom (v odmerku 2 mg trikrat na dan) in teofilinom, substratom za CYP1A2, spremembe farmakokinetičnih lastnosti ropinirola ali teofilina niso bile ugotovljene. Kompetitivne presnove ropinirola in drugih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo CYP1A2 torej ne pričakujemo.



Na osnovi *in vitro* podatkov lahko ropinirol pri terapevtskih odmerkih le malenkostno zavira citokrom P450, zato je malo verjetno, da bi preko mehanizma citokrom P450 vplival na farmakokinetične lastnosti drugih zdravil.

Znano je, da kajenje inducira presnovo s CYP1A2. Če bolniki med zdravljenjem z ropinirolom kajenje opustijo ali z njim pričnejo, bo torej morda potrebno odmerek ropinirola prilagoditi.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nadomestno hormonsko terapijo so bile ugotovljene povečane koncentracije ropinirola v plazmi. Pri bolnikih, ki se že zdravijo z nadomestno hormonsko terapijo, se lahko zdravljenje z ropinirolom uvede na običajen način. Če pa se nadomestna hormonska terapija prekine ali uvede med zdravljenjem z ropinirolom, bo morda potrebno odmerek ropinirola prilagoditi v skladu s kliničnim odzivom.

Med ropinirolom in domperidonom (zdravilom za zdravljenje navzee in bruhanja) niso opazili farmakokinetičnih interakcij, ki bi terjale prilagoditev odmerka katerega od obeh zdravil. Domperidon nasprotuje dopaminergičnemu delovanju ropinirola periferno in ne prehaja preko hematoencefalne bariere. Od tod izvira njegova antiemetična vrednost pri bolnikih, ki se zdravijo s centralno delujočimi agonisti dopamina.

Nevroleptiki in drugi centralno delujoči antagonisti dopamina, npr. sulpirid ali metoklopramid, lahko zmanjšajo učinkovitost ropinirola. Sočasni uporabi teh zdravil skupaj z ropinirolom se je torej potrebno izogibati.

#### **4.6. Nosečnost in dojenje**

O uporabi ropinirola pri nosečnicah ni dovolj podatkov.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker možno tveganje za ljudi ni znano, uporabe ropinirola med nosečnostjo ne priporočamo, razen če možna korist za mater prevlada nad kakršnim koli možnim tveganjem za plod.

Doječe matere ropinirola ne smejo uporabljati, saj lahko deluje zaviralno na izločanje mleka.

#### **4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z ropinirolom pojavijo somnolenca in/ali epizode nenadnega nastopa spanja, je potrebno opozoriti, da dokler tovrstni učinki ne minejo, ne smejo voziti vozil ali opravljati tistih del (npr. upravljanje strojev), kjer bi zaradi njihove zmanjšane zbranosti lahko prišlo do hujših ali celo smrtnih poškodb pri njih samih ali njihovih sodelavcih (glejte tudi poglavje 4.4).

#### **4.8. Neželeni učinki**

Neželene reakcije so v nadaljevanju navedene glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost iz kliničnih raziskav je določena na osnovi pojavnosti, ki je bila višja od pojavnosti pri placebu in je definirana kot zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10) ali občasni (> 1/1.000, < 1/100).

Znotraj vsake skupine, ki označuje pogostnost, so neželeni učinki navedeni od bolj do manj resnega.

#### Uporaba ropinirola pri zdravljenju sindroma nemirnih nog

Med kliničnimi raziskavami pri bolnikih s sindromom nemirnih nog je bila navzea najpogostejši neželeni dogodek (pojavila se je pri približno 30 % bolnikov). Neželeni učinki so bili običajno blagi

do zmerni, pojavili pa so se ob začetku zdravljenja ali pri povečevanju odmerka. Zaradi neželenih učinkov je bilo nekaj bolnikov izključenih iz kliničnih študij.

V tabeli 2 so navedene neželene reakcije katerih odstotek za ropinirol je bil med 12-tedenskimi kliničnimi raziskavami za  $\geq 1,0\%$  večji kot odstotek za placebo, oziroma tiste o katerih so poročali občasno, vendar pa so bile povezane z ropinirolom.

Tabela 2 Neželene reakcije, o katerih so poročali pri bolnikih s sindromom nemirnih nog med 12-tedenskimi kliničnimi raziskavami (ropinirol n = 309, placebo n = 307)

<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	Živčnost
občasni	Zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	sinkopa, somnolenca, omotica (vključno z vrtoglavico)
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	ortostatska hipotenzija, hipotenzija
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	bruhanje, navzea
pogosti	abdominalna bolečina
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	Utrujenost

V odprtih, dolgotrajnih študijah so občasno poročali o halucinacijah.

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko pojavi paradokсно poslabšanje simptomov sindroma nemirnih nog z zgodnejšim pojavom (avgmentacija) in ponovitev simptomov v zgodnjih jutranjih urah (zgodnji jutranji rebound).

#### Ukrepanje v primeru pojava neželenih učinkov

V primeru pojava znatnejših neželenih učinkov je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka. Če se neželeni učinki s tem ublažijo, lahko odmerek nato zopet postopno povečujemo. Po potrebi se lahko uporabijo zdravila proti slabosti, ki niso centralno delujoči antagonisti dopamina, npr. domperidon.

#### Druge izkušnje z uporabo ropinirola

Ropinirol je indiciran tudi za zdravljenje Parkinsonove bolezni. V nadaljevanju so navedene neželene reakcije o katerih so poročali pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so se zdravili samo z ropinirolom ali pa so se zdravili z ropinirolom kot dodatnim zdravilom v odmerkih do 24 mg/dan in katerih pojavnost je bila večja od pojavnosti pri placebo.

Tabela 3 Neželene reakcije, o katerih so poročali pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so se v kliničnih raziskavah zdravili z odmerki do 24 mg/dan

<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	halucinacije, zmedenost
občasni	povečan libido
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti	sinkopa, diskinezija, somnolenca
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	Navzea
pogosti	bruhanje, abdominalna bolečina, zgaga
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	edem okončin

## Poročila po pridobitvi dovoljenja za promet

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je bila uporaba ropinirola povezana s somnolenco. Občasno ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) je bila povezana s prekomerno somnolenco preko dneva in epizodami nenadnega nastopa spanja, vendar pa je ta fenomen pri bolnikih s sindromom nemirnih nog zelo redek ( $< 1/10.000$ ).

Po zdravljenju z ropinirolom so občasno ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) poročali o ortostatski hipotenziji ali hipotenziji, ki sta bili v redkih primerih hudi.

Poročali so tudi o zelo redkih ( $< 1/10.000$ ) primerih jetrnih reakcij, predvsem povišanih vrednostih jetrnih encimov.

### **4.9. Preveliko odmerjanje**

Pričakuje se, da bodo simptomi prevelikega odmerjanja ropinirola povezani z njegovim dopaminergičnim delovanjem. Takšne simptome je možno ublažiti z ustreznim zdravljenjem z antagonistami dopamina, kot so nevroleptiki ali metoklopramid.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Agonisti dopamina, Oznaka ATC: N04BC04

#### Mehanizem delovanja

Ropinirol je neergolinski D2/D3 agonist dopamina, ki stimulira dopaminske receptorje v striatumu.

#### Klinična učinkovitost

Zdravilo ADARTREL se sme predpisati le bolnikom z zmernim do hudim idiopatičnim sindromom nemirnih nog. Zmeren do hud idiopatični sindrom nemirnih nog imajo običajno bolniki, ki trpijo zaradi nespečnosti ali hudega neugodja v okončinah.

V štirih 12-tedenski študijah učinkovitosti so bili bolniki s sindromom nemirnih nog randomizirani tako, da so prejeli bodisi ropinirol bodisi placebo. V 12. tednu so s pomočjo rezultatov na mednarodni lestvici sindroma nemirnih nog (MLSNN) učinke zdravljenja primerjali z izhodiščem. Srednji odmerek ropinirola, ki so ga prejeli bolniki z zmerno do hudo obliko bolezni je bil 2,0 mg/dan. S kombinirano analizo podatkov, pridobljenih pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog, vključenih v štiri 12-tedenske študije so ugotovili, da je bila prilagojena razlika zaradi zdravljenja, glede na spremembo skupnega rezultata na MLSNN od izhodišča do 12. tedna (Last Observation Carried Forward; LOCF) -4,0 točke (95 % interval zaupanja: -5,6, -2,4;  $p < 0,0001$ ; povprečno število točk v izhodišču oziroma v 12. tednu LOCF na MLSNN: ropinirol 28,4 oziroma 13,5; placebo 28,2 oziroma 17,4).

Z 12-tedensko s placebom nadzorovano polisomnografsko študijo v katero so bili vključeni bolniki s sindromom nemirnih nog so raziskovali učinek zdravljenja z ropinirolom na periodično gibanje nog med spanjem. Od izhodišča do 12. tedna so med ropinirolom in placebom opazili statistično pomembno razliko pri periodičnem gibanju nog med spanjem.

Zadostni podatki, ki bi omogočali ustrezen prikaz dolgotrajne učinkovitosti ropinirola pri zdravljenju

sindroma nemirnih nog niso na voljo (glejte poglavje 4.2). V 36-tedenski študiji je bil odstotek ponovitev pomembno nižji pri bolnikih, ki so kontinuirano prejemali ropinirol kot pa pri bolnikih, ki so bili randomizirani na placebo (33 % versus 58 %;  $p = 0,0156$ ).

Kombinirana analiza podatkov, pridobljenih pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog med štirimi 12-tedenskimi s placebom nadzorovanimi študijami kaže, da je, v primerjavi s placebom, pri bolnikih, zdravljenih z ropinirolom prišlo do pomembnega izboljšanja parametrov na lestvici spanja (Medical Outcome Study Sleep Scale; rezultati na lestvici od 0 do 100, razen količine spanja). Prilagojene razlike zaradi zdravljenja med ropinirolom in placebom so: motnje spanja (-15,2; 95 % interval zaupanja; -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), količina spanja (0,7 ure; 95 % interval zaupanja; 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), ustreznost spanja (18,6; 95 % interval zaupanja; 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) in somnolenca preko dneva (-7,5; 95 % interval zaupanja -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Rebound fenomena po prekinitvi zdravljenja z ropinirolom (rebound ob koncu zdravljenja) ne moremo izključiti. Kljub temu, da je bil 7 do 10 dni po prekinitvi zdravljenja povprečni skupni rezultat na MLSNN višji pri bolnikih, ki so prejemali ropinirol kot pa pri bolnikih, ki so prejemali placebo, v kliničnih raziskavah pri bolnikih, ki so prejemali ropinirol resnost simptomov po prekinitvi zdravljenja na splošno ni presegala tistih v izhodišču.

V kliničnih študijah je bila večina bolnikov kavkaškega porekla.

## **5.2. Farmakokinetične lastnosti**

### **Absorpcija**

Biološka uporabnost ropinirola je približno 50 % (med 36 % in 57 %).  $C_{max}$  je dosežen v povprečju 1,5 ure po prejemu odmerka. V prisotnosti hrane se  $C_{max}$  zakasni za približno 2,6 ure, največje plazemske vrednosti pa se zmanjšajo za 25 %, vendar brez učinka na količino biološke uporabnosti. Med posamezniki biološka uporabnost ropinirola zelo variira.

### **Porazdelitev**

Vezava ropinirola na plazemske proteine ni visoka ( $< 40$  %) in ne vpliva na porazdelitev. Porazdelitev je zelo ekstenzivna (volumen porazdelitve je 7 l/kg).

### **Presnova**

Ropinirol se v glavnem presnavlja s pomočjo izoencima CYP1A2, ki pripada družini encimov citokrom P450. V učinkovanje zdravila ni vpleten nobeden od številnih presnovkov. Pri raziskovanju dopaminergičnega delovanja na živalskih modelih so bili glavni presnovki 100-krat manj učinkoviti od ropinirola.

### **Izločanje**

Ropinirol se v glavnem izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki in v obliki presnovkov. Srednji razpolovni čas izločanja ropinirola je 6 ur.

### **Linearnost**

Tako po enkratnem odmerku kot večkratnih odmerkih v terapevtskem območju med 0,25 mg in 4 mg so farmakokinetične lastnosti ropinirola linearne v celoti ( $C_{max}$  in AUC).

### **Značilnosti, povezane s populacijo**

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je sistemski očistek ropinirola lahko manjši za približno 30 %.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek med 30 in 50 ml/min) spremembe farmakokinetičnih lastnosti ropinirola niso bile opažene. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic podatki niso na voljo.

### 5.3. Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija: Toksikološki profil v glavnem določa farmakološka aktivnost ropinirola: vedenjske spremembe, hipoprolaktinemija, zmanjšanje krvnega tlaka in srčne frekvence, ptoza in povečano izločanje sline. Pri dolgotrajnih študijah z velikimi odmerki (50 mg/kg) so le pri albino podganah ugotovili degeneracijo mrežnice, kar je bilo verjetno povezano s povečano izpostavljenostjo svetlobi.

Genotoksičnost: Z običajnimi *in vitro* in *in vivo* testi genotoksičnosti niso ugotovili.

Karcinogenost: Izvedene so bile dveletne študije, v katerih so miši in podgane dobivale odmerke do 50 mg/kg. Pri miših karcinogenih učinkov ni bilo opaziti. Pri podganah so bile edine z ropinirolom povezane spremembe (posledica hipoprolaktinemičnega učinka) hiperplazija Leydigovih celic in adenom testisov. Te spremembe so dozdevno vrstno specifični fenomen in za klinično uporabo ropinirola ne predstavljajo tveganja.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja: Pri dajanju ropinirola brejim podganam v odmerkih, ki so bili toksični za mater so opazili: pri 60 mg/kg (približno 15-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) zmanjšana telesna masa fetusov, pri 90 mg/kg (približno 25-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) povečan odstotek smrtnosti fetusov in pri 150 mg/kg (približno 40-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) malformacije prstov. Pri odmerku 120 mg/kg (približno 30-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) teratogeni učinki pri podganah niso bili opaženi, pri kuncih pa ni bilo indikacij, ki bi nakazovale učinek na razvoj.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1. Seznam pomožnih snovi

#### Jedro tablete:

monohidrat laktoze  
mikrokristalna celuloza  
natrijev premrežen karmelozat  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga:

hipromeloza  
makrogol 400  
titanov dioksid (E171)  
polisorbat 80 (E433)

### 6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3. Rok uporabnosti

2 leti

#### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

#### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PCTFE/aluminij pretisni omoti.

Pakiranje po 2 ali 12 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

[Izpolni država članica]

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

{DD mesec LLLL}

[Izpolni država članica]

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

{MM/LLLL}

[Izpolni država članica]

## 1. IME ZDRAVILA

ADARTREL 0,5 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 0,5 mg ropinirola (v obliki klorida).

Pomožne snovi:

laktoza

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Rumene, ovalne tablete, označene z "GS" na eni in "TES" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo ADARTREL je indicirano za simptomatsko zdravljenje zmerne do hudega idiopatičnega sindroma nemirnih nog (glejte poglavje 5.1).

### 4.2. Odmerjanje in način uporabe

Peroralna uporaba

#### Odrasli

Priporočamo individualno povečevanje odmerka, upoštevajoč učinkovitost in prenašanje zdravila. Bolnik mora ropinirol vzeti neposredno pred spanjem, vendar pa lahko odmerek ropinirola vzame tudi do 3 ure pred načrtovanim počitkom. Bolniki lahko ropinirol jemljejo skupaj s hrano, kar izboljša gastrointestinalno toleranco.

#### *Uvajanje zdravljenja (1. teden)*

V prvih dveh dnevih zdravljenja priporočamo začetni odmerek 0,25 mg enkrat na dan (odmerek bolnik vzame, kot je navedeno zgoraj). Če bolnik začetni odmerek dobro prenaša, je potrebno v preostanku prvega tedna odmerek povečati na 0,5 mg enkrat na dan.

#### *Režim zdravljenja (od 2. tedna dalje)*

Po uvodnem obdobju zdravljenja moramo dnevni odmerek povečevati, dokler ne dosežemo optimalnega terapevtskega odziva. V kliničnih preskušanjih je bil pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog srednji odmerek 2 mg enkrat na dan.

V 2. tednu zdravljenja lahko odmerek povečamo na 1 mg enkrat na dan. V naslednjih dveh tednih lahko odmerek tedensko povečujemo za 0,5 mg, do doseženega odmerka 2 mg enkrat na dan. Pri posameznih bolnikih bo za dosego optimalnega izboljšanja odmerek morda potrebno postopno povečevati do največjega odmerka 4 mg enkrat na dan. V kliničnih raziskavah so odmerek tedensko povečevali za 0,5 mg do doseženega odmerka 3 mg enkrat na dan in nato po 1 mg, do največjega

priporočenega odmerka 4 mg enkrat na dan, kot je prikazano v tabeli 1.

Raziskave z odmerki, višjimi od 4 mg enkrat na dan pri bolnikih s sindromom nemirnih nog niso bile izvedene.

Tabela 4 Povečevanje odmerka

Teden	2	3	4	5*	6*	7*
Odmerek (mg)/enkrat na dan	1	1,5	2	2,5	3	4

\* Za doseg optimalnega izboljšanja pri posameznih bolnikih.

Bolnikov odziv na zdravljenje z ropinirolom je treba oceniti po 3 mesecih zdravljenja (glejte poglavje 5.1). V tem času je treba ovrednotiti predpisani odmerek in oceniti potrebo po kontinuiranem zdravljenju. Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je potrebno ponovno uvesti s postopnim povečevanjem odmerka, kot je opisano zgoraj.

### Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporabe zdravila ADARTREL pri otrocih, mlajših od 18 let ne priporočamo.

### Starostniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je očistek ropinirola manjši. Povečevanje odmerka mora biti postopno in v skladu s simptomatskim odzivom.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek med 30 in 50 ml/min) odmerka ni potrebno prilagajati.

### 4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Huda okvara ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min).

Huda okvara jeter.

### 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ropinirola ne smemo uporabljati za zdravljenje nevroleptične akatizije, tasikinezije (z nevroleptiki povzročene kompulzivne težnje za hojo) ali sekundarnega sindroma nemirnih nog (npr. zaradi odpovedi ledvic, anemije zaradi pomanjkanja železa ali nosečnosti).

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko pojavi paradokсно poslabšanje simptomov sindroma nemirnih nog z zgodnejšim pojavom (avgmentacija) in ponovitev simptomov v zgodnjih jutranjih urah (zgodnji jutranji rebound). V takšnih primerih je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti in po potrebi odmerek prilagoditi ali zdravljenje opustiti.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je bila uporaba ropinirola občasno povezana s somnolenco in z



epizodami nenadnega nastopa spanja (glejte poglavje 4.8), vendar pa je ta fenomen pri bolnikih s sindromom nemirnih nog zelo redek. Kljub temu pa je bolnike o tem fenomenu potrebno poučiti in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem z ropinirolom pri vožnji ali upravljanju vozil in strojev previdni. Bolniki, pri katerih se je pojavila somnolenca in/ali epizoda nenadnega nastopa spanja, morajo vožnjo ali upravljanje vozil in strojev opustiti. Še več, morda bo celo potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali opustitvi zdravljenja.

Bolniki s hujšimi psihozami se z agonisti dopamina ne smejo zdraviti. S temi zdravili se lahko zdravijo le, če potencialne koristi prevladajo nad možnim tveganjem.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost pri uporabi ropinirola. Neželene učinke je treba skrbno nadzirati.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pri zdravljenju bolnikov s hudo kardiovaskularno boleznijo (še posebej bolnikov s koronarno insuficienco) je zaradi tveganja za hipotenzijo potrebna previdnost.

#### **4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Ropinirol se presnavlja predvsem s pomočjo izoencima CYP1A2, ki pripada družini encimov citokrom P450. S farmakokinetično študijo (ropinirol v odmerku 2 mg trikrat na dan) je bilo ugotovljeno, da se zaradi ciprofloksacina povečata tako  $C_{max}$  kot AUC ropinirola, in sicer  $C_{max}$  za 60 %, AUC pa za 84 %, kar predstavlja možno tveganje za pojav neželenih dogodkov. Če se pri bolnikih, ki že prejemajo ropinirol, uvedejo ali ukinejo zdravila, ki so znani zaviralci CYP1A2, npr. ciprofloksacin, enoksacin ali fluvoksamin, bo odmerek ropinirola torej morda potrebno prilagoditi.

S študijo farmakokinetičnih interakcij med ropinirolom (v odmerku 2 mg trikrat na dan) in teofilinom, substratom za CYP1A2, spremembe farmakokinetičnih lastnosti ropinirola ali teofilina niso bile ugotovljene. Kompetitivne presnove ropinirola in drugih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo CYP1A2 torej ne pričakujemo.

Na osnovi *in vitro* podatkov lahko ropinirol pri terapevtskih odmerkih le malenkostno zavira citokrom P450, zato je malo verjetno, da bi preko mehanizma citokrom P450 vplival na farmakokinetične lastnosti drugih zdravil.

Znano je, da kajenje inducira presnovo s CYP1A2. Če bolniki med zdravljenjem z ropinirolom kajenje opustijo ali z njim pričnejo, bo torej morda potrebno odmerek ropinirola prilagoditi.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nadomestno hormonsko terapijo so bile ugotovljene povečane koncentracije ropinirola v plazmi. Pri bolnikih, ki se že zdravijo z nadomestno hormonsko terapijo, se lahko zdravljenje z ropinirolom uvede na običajen način. Če pa se nadomestna hormonska terapija prekine ali uvede med zdravljenjem z ropinirolom, bo morda potrebno odmerek ropinirola prilagoditi v skladu s kliničnim odzivom.

Med ropinirolom in domperidonom (zdravilom za zdravljenje navzee in bruhanja) niso opazili farmakokinetičnih interakcij, ki bi terjale prilagoditev odmerka katerega od obeh zdravil. Domperidon nasprotuje dopaminergičnemu delovanju ropinirola periferno in ne prehaja preko hematoencefalne bariere. Od tod izvira njegova antiemetična vrednost pri bolnikih, ki se zdravijo s centralno delujočimi agonisti dopamina.

Nevroleptiki in drugi centralno delujoči antagonisti dopamina, npr. sulpirid ali metoklopramid, lahko zmanjšajo učinkovitost ropinirola. Sočasni uporabi teh zdravil skupaj z ropinirolom se je torej potrebno izogibati.

#### 4.6. Nosečnost in dojenje

O uporabi ropinirola pri nosečnicah ni dovolj podatkov.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker možno tveganje za ljudi ni znano, uporabe ropinirola med nosečnostjo ne priporočamo, razen če možna korist za mater prevlada nad kakršnim koli možnim tveganjem za plod.

Doječe matere ropinirola ne smejo uporabljati, saj lahko deluje zaviralno na izločanje mleka.

#### 4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z ropinirolom pojavijo somnolenca in/ali epizode nenadnega nastopa spanja, je potrebno opozoriti, da dokler tovrstni učinki ne minejo, ne smejo voziti vozil ali opravljati tistih del (npr. upravljanje strojev), kjer bi zaradi njihove zmanjšane zbranosti lahko prišlo do hujših ali celo smrtnih poškodb pri njih samih ali njihovih sodelavcih (glejte tudi poglavje 4.4).

#### 4.8. Neželeni učinki

Neželene reakcije so v nadaljevanju navedene glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost iz kliničnih raziskav je določena na osnovi pojavnosti, ki je bila višja od pojavnosti pri placebo in je definirana kot zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10) ali občasni (> 1/1.000, < 1/100).

Znotraj vsake skupine, ki označuje pogostnost, so neželeni učinki navedeni od bolj do manj resnega.

##### Uporaba ropinirola pri zdravljenju sindroma nemirnih nog

Med kliničnimi raziskavami pri bolnikih s sindromom nemirnih nog je bila navzea najpogostejši neželeni dogodek (pojavila se je pri približno 30 % bolnikov). Neželeni učinki so bili običajno blagi do zmerni, pojavili pa so se ob začetku zdravljenja ali pri povečevanju odmerka. Zaradi neželenih učinkov je bilo nekaj bolnikov izključenih iz kliničnih študij.

V tabeli 2 so navedene neželene reakcije katerih odstotek za ropinirol je bil med 12-tedenskimi kliničnimi raziskavami za  $\geq 1,0$  % večji kot odstotek za placebo, oziroma tiste o katerih so poročali občasno, vendar pa so bile povezane z ropinirolom.

Tabela 5 Neželene reakcije, o katerih so poročali pri bolnikih s sindromom nemirnih nog med 12-tedenskimi kliničnimi raziskavami (ropinirol n = 309, placebo n = 307)

<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	Živčnost
občasni	Zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	sinkopa, somnolenca, omotica (vključno z vrtoglavico)
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	ortostatska hipotenzija, hipotenzija
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	bruhanje, navzea
pogosti	abdominalna bolečina
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	Utrujenost

V odprtih, dolgotrajnih študijah so občasno poročali o halucinacijah.

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko pojavi paradokсно poslabšanje simptomov sindroma nemirnih nog z zgodnejšim pojavom (avgmentacija) in ponovitev simptomov v zgodnjih jutranjih urah (zgodnji jutranji rebound).

#### Ukrepanje v primeru pojava neželenih učinkov

V primeru pojava znatnejših neželenih učinkov je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka. Če se neželeni učinki s tem ublažijo, lahko odmerek nato zopet postopno povečujemo. Po potrebi se lahko uporabijo zdravila proti slabosti, ki niso centralno delujoči antagonist dopamina, npr. domperidon.

#### Druge izkušnje z uporabo ropinirola

Ropinirol je indiciran tudi za zdravljenje Parkinsonove bolezni. V nadaljevanju so navedene neželene reakcije o katerih so poročali pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so se zdravili samo z ropinirolom ali pa so se zdravili z ropinirolom kot dodatnim zdravilom v odmerkih do 24 mg/dan in katerih pojavnost je bila večja od pojavnosti pri placebo.

Tabela 6 Neželene reakcije, o katerih so poročali pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so se v kliničnih raziskavah zdravili z odmerki do 24 mg/dan

<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	halucinacije, zmedenost
občasni	povečan libido
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti	sinkopa, diskinezija, somnolenca
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	Navzea
pogosti	bruhanje, abdominalna bolečina, zgaga
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	edem okončin

#### Poročila po pridobitvi dovoljenja za promet

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je bila uporaba ropinirola povezana s somnolenco. Občasno ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) je bila povezana s prekomerno somnolenco preko dneva in epizodami nenadnega nastopa spanja, vendar pa je ta fenomen pri bolnikih s sindromom nemirnih nog zelo redek ( $< 1/10.000$ ).

Po zdravljenju z ropinirolom so občasno ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) poročali o ortostatski hipotenziji ali hipotenziji, ki sta bili v redkih primerih hudi.

Poročali so tudi o zelo redkih ( $< 1/10.000$ ) primerih jetrnih reakcij, predvsem povišanih vrednostih jetrnih encimov.

#### **4.9. Preveliko odmerjanje**

Pričakuje se, da bodo simptomi prevelikega odmerjanja ropinirola povezani z njegovim dopaminergičnim delovanjem. Takšne simptome je možno ublažiti z ustreznim zdravljenjem z antagonist dopamina, kot so nevroleptiki ali metoklopramid.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Agonisti dopamina, Oznaka ATC: N04BC04

#### Mehanizem delovanja

Ropinirol je neergolinski D2/D3 agonist dopamina, ki stimulira dopaminske receptorje v striatumu.

#### Klinična učinkovitost

Zdravilo ADARTREL se sme predpisati le bolnikom z zmernim do hudim idiopatičnim sindromom nemirnih nog. Zmeren do hud idiopatični sindrom nemirnih nog imajo običajno bolniki, ki trpijo zaradi nespečnosti ali hudega neugodja v okončinah.

V štirih 12-tedenski študijah učinkovitosti so bili bolniki s sindromom nemirnih nog randomizirani tako, da so prejeli bodisi ropinirol bodisi placebo. V 12. tednu so s pomočjo rezultatov na mednarodni lestvici sindroma nemirnih nog (MLSNN) učinke zdravljenja primerjali z izhodiščem. Srednji odmerek ropinirola, ki so ga prejeli bolniki z zmerno do hudo obliko bolezni je bil 2,0 mg/dan. S kombinirano analizo podatkov, pridobljenih pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog, vključenih v štiri 12-tedenske študije so ugotovili, da je bila prilagojena razlika zaradi zdravljenja, glede na spremembo skupnega rezultata na MLSNN od izhodišča do 12. tedna (Last Observation Carried Forward; LOCF) -4,0 točke (95 % interval zaupanja: -5,6, -2,4;  $p < 0,0001$ ; povprečno število točk v izhodišču oziroma v 12. tednu LOCF na MLSNN: ropinirol 28,4 oziroma 13,5; placebo 28,2 oziroma 17,4).

Z 12-tedensko s placebom nadzorovano polisomnografsko študijo v katero so bili vključeni bolniki s sindromom nemirnih nog so raziskovali učinek zdravljenja z ropinirolom na periodično gibanje nog med spanjem. Od izhodišča do 12. tedna so med ropinirolom in placebom opazili statistično pomembno razliko pri periodičnem gibanju nog med spanjem.

Zadostni podatki, ki bi omogočali ustrezen prikaz dolgotrajne učinkovitosti ropinirola pri zdravljenju sindroma nemirnih nog niso na voljo (glejte poglavje 4.2). V 36-tedenski študiji je bil odstotek ponovitev pomembno nižji pri bolnikih, ki so kontinuirano prejeli ropinirol kot pa pri bolnikih, ki so bili randomizirani na placebo (33 % versus 58 %;  $p = 0,0156$ ).

Kombinirana analiza podatkov, pridobljenih pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog med štirimi 12-tedenskimi s placebom nadzorovanimi študijami kaže, da je, v primerjavi s placebom, pri bolnikih, zdravljenih z ropinirolom prišlo do pomembnega izboljšanja parametrov na lestvici spanja (Medical Outcome Study Sleep Scale; rezultati na lestvici od 0 do 100, razen količine spanja). Prilagojene razlike zaradi zdravljenja med ropinirolom in placebom so: motnje spanja (-15,2; 95 % interval zaupanja; -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), količina spanja (0,7 ure; 95 % interval zaupanja; 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), ustreznost spanja (18,6; 95 % interval zaupanja; 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) in somnolenca preko dneva (-7,5; 95 % interval zaupanja -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Rebound fenomena po prekinitvi zdravljenja z ropinirolom (rebound ob koncu zdravljenja) ne moremo izključiti. Kljub temu, da je bil 7 do 10 dni po prekinitvi zdravljenja povprečni skupni rezultat na MLSNN višji pri bolnikih, ki so prejeli ropinirol kot pa pri bolnikih, ki so prejeli placebo, v kliničnih raziskavah pri bolnikih, ki so prejeli ropinirol resnost simptomov po prekinitvi zdravljenja na splošno ni presegala tistih v izhodišču.

V kliničnih študijah je bila večina bolnikov kavkaškega porekla.

## 5.2. Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Biološka uporabnost ropinirola je približno 50 % (med 36 % in 57 %).  $C_{max}$  je dosežen v povprečju 1,5 ure po prejemu odmerka. V prisotnosti hrane se  $C_{max}$  zakasni za približno 2,6 ure, največje plazemske vrednosti pa se zmanjšajo za 25 %, vendar brez učinka na količino biološke uporabnosti. Med posamezniki biološka uporabnost ropinirola zelo variira.

### Porazdelitev

Vezava ropinirola na plazemske proteine ni visoka (< 40 %) in ne vpliva na porazdelitev. Porazdelitev je zelo ekstenzivna (volumen porazdelitve je 7 l/kg).

### Presnova

Ropinirol se v glavnem presnavlja s pomočjo izoencima CYP1A2, ki pripada družini encimov citokrom P450. V učinkovanje zdravila ni vpleten nobeden od številnih presnovkov. Pri raziskovanju dopaminergičnega delovanja na živalskih modelih so bili glavni presnovki 100-krat manj učinkoviti od ropinirola.

### Izločanje

Ropinirol se v glavnem izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki in v obliki presnovkov. Srednji razpolovni čas izločanja ropinirola je 6 ur.

### Linearnost

Tako po enkratnem odmerku kot večkratnih odmerkih v terapevtskem območju med 0,25 mg in 4 mg so farmakokinetične lastnosti ropinirola linearne v celoti ( $C_{max}$  in AUC).

### Značilnosti, povezane s populacijo

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je sistemski očistek ropinirola lahko manjši za približno 30 %.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek med 30 in 50 ml/min) spremembe farmakokinetičnih lastnosti ropinirola niso bile opažene. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic podatki niso na voljo.

## 5.3. Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija: Toksikološki profil v glavnem določa farmakološka aktivnost ropinirola: vedenjske spremembe, hipoprolaktinemija, zmanjšanje krvnega tlaka in srčne frekvence, ptoza in povečano izločanje slin. Pri dolgotrajnih študijah z velikimi odmerki (50 mg/kg) so le pri albino podganah ugotovili degeneracijo mrežnice, kar je bilo verjetno povezano s povečano izpostavljenostjo svetlobi.

Genotoksičnost: Z običajnimi *in vitro* in *in vivo* testi genotoksičnosti niso ugotovili.

Karcinogenost: Izvedene so bile dveletne študije, v katerih so miši in podgane dobivale odmerke do 50 mg/kg. Pri miših karcinogenih učinkov ni bilo opaziti. Pri podganah so bile edine z ropinirolom povezane spremembe (posledica hipoprolaktinemičnega učinka) hiperplazija Leydigovih celic in adenom testisov. Te spremembe so dozdevno vrstno specifični fenomen in za klinično uporabo ropinirola ne predstavljajo tveganja.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja: Pri dajanju ropinirola brejim podganam v odmerkih, ki so bili toksični za mater so opazili: pri 60 mg/kg (približno 15-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) zmanjšana telesna masa fetusov, pri 90 mg/kg (približno 25-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) povečan odstotek smrtnosti fetusov in pri 150 mg/kg (približno 40-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) malformacije prstov. Pri odmerku 120 mg/kg (približno 30-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) teratogeni učinki pri podganah niso bili opaženi, pri kuncih pa ni bilo indikacij, ki bi nakazovale učinek na razvoj.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

monohidrat laktoze  
mikrokristalna celuloza  
natrijev premrežen karmelozat  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga:

hipromeloza  
makrogol 400  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)  
indigotin (E132)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3. Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PCTFE/aluminij pretisni omoti.

Pakiranje po 28 ali 84 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

[Izpolni država članica]

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

{DD mesec LLLL}

[Izpolni država članica]

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

{MM/LLLL}

[Izpolni država članica]

## 1. IME ZDRAVILA

ADARTREL 1 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 1 mg ropinirola (v obliki klorida).

Pomožne snovi:

laktoza

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Zelene, ovalne tablete, označene z "GS" na eni in "SJG" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo ADARTREL je indicirano za simptomatsko zdravljenje zmerne do hudega idiopatičnega sindroma nemirnih nog (glejte poglavje 5.1).

### 4.2. Odmerjanje in način uporabe

Peroralna uporaba

#### Odrasli

Priporočamo individualno povečevanje odmerka, upoštevajoč učinkovitost in prenašanje zdravila. Bolnik mora ropinirol vzeti neposredno pred spanjem, vendar pa lahko odmerek ropinirola vzame tudi do 3 ure pred načrtovanim počitkom. Bolniki lahko ropinirol jemljejo skupaj s hrano, kar izboljša gastrointestinalno toleranco.

#### *Uvajanje zdravljenja (1. teden)*

V prvih dveh dnevih zdravljenja priporočamo začetni odmerek 0,25 mg enkrat na dan (odmerek bolnik vzame, kot je navedeno zgoraj). Če bolnik začetni odmerek dobro prenaša, je potrebno v preostanku prvega tedna odmerek povečati na 0,5 mg enkrat na dan.

#### *Režim zdravljenja (od 2. tedna dalje)*

Po uvodnem obdobju zdravljenja moramo dnevni odmerek povečevati, dokler ne dosežemo optimalnega terapevtskega odziva. V kliničnih preskušanjih je bil pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog srednji odmerek 2 mg enkrat na dan.

V 2. tednu zdravljenja lahko odmerek povečamo na 1 mg enkrat na dan. V naslednjih dveh tednih lahko odmerek tedensko povečujemo za 0,5 mg, do doseženega odmerka 2 mg enkrat na dan. Pri posameznih bolnikih bo za dosego optimalnega izboljšanja odmerek morda potrebno postopno povečevati do največjega odmerka 4 mg enkrat na dan. V kliničnih raziskavah so odmerek tedensko povečevali za 0,5 mg do doseženega odmerka 3 mg enkrat na dan in nato po 1 mg, do največjega priporočenega odmerka 4 mg enkrat na dan, kot je prikazano v tabeli 1.



Raziskave z odmerki, višjimi od 4 mg enkrat na dan pri bolnikih s sindromom nemirnih nog niso bile izvedene.

Tabela 7 Povečevanje odmerka

Teden	2	3	4	5*	6*	7*
Odmerek (mg)/enkrat na dan	1	1,5	2	2,5	3	4

\* Za doseg optimalnega izboljšanja pri posameznih bolnikih.

Bolnikov odziv na zdravljenje z ropinirolom je treba oceniti po 3 mesecih zdravljenja (glejte poglavje 5.1). V tem času je treba ovrednotiti predpisani odmerek in oceniti potrebo po kontinuiranem zdravljenju. Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je potrebno ponovno uvesti s postopnim povečevanjem odmerka, kot je opisano zgoraj.

### Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporabe zdravila ADARTREL pri otrocih, mlajših od 18 let ne priporočamo.

### Starostniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je očistek ropinirola manjši. Povečevanje odmerka mora biti postopno in v skladu s simptomatskim odzivom.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek med 30 in 50 ml/min) odmerka ni potrebno prilagajati.

### 4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Huda okvara ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min).

Huda okvara jeter.

### 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ropinirola ne smemo uporabljati za zdravljenje nevroleptične akatizije, tasikinezije (z nevroleptiki povzročene kompulzivne težnje za hojo) ali sekundarnega sindroma nemirnih nog (npr. zaradi odpovedi ledvic, anemije zaradi pomanjkanja železa ali nosečnosti).

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko pojavi paradokсно poslabšanje simptomov sindroma nemirnih nog z zgodnejšim pojavom (avgmentacija) in ponovitev simptomov v zgodnjih jutranjih urah (zgodnji jutranji rebound). V takšnih primerih je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti in po potrebi odmerek prilagoditi ali zdravljenje opustiti.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je bila uporaba ropinirola občasno povezana s somnolenco in z epizodami nenadnega nastopa spanja (glejte poglavje 4.8), vendar pa je ta fenomen pri bolnikih s

sindromom nemirnih nog zelo redek. Kljub temu pa je bolnike o tem fenomenu potrebno poučiti in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem z ropinirolom pri vožnji ali upravljanju vozil in strojev previdni. Bolniki, pri katerih se je pojavila somnolenca in/ali epizoda nenadnega nastopa spanja, morajo vožnjo ali upravljanje vozil in strojev opustiti. Še več, morda bo celo potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali opustitvi zdravljenja.

Bolniki s hujšimi psihozami se z agonisti dopamina ne smejo zdraviti. S temi zdravili se lahko zdravijo le, če potencialne koristi prevladajo nad možnim tveganjem.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost pri uporabi ropinirola. Neželene učinke je treba skrbno nadzirati.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pri zdravljenju bolnikov s hudo kardiovaskularno boleznijo (še posebej bolnikov s koronarno insuficienco) je zaradi tveganja za hipotenzijo potrebna previdnost.

#### **4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Ropinirol se presnavlja predvsem s pomočjo izoencima CYP1A2, ki pripada družini encimov citokrom P450. S farmakokinetično študijo (ropinirol v odmerku 2 mg trikrat na dan) je bilo ugotovljeno, da se zaradi ciprofloksacina povečata tako  $C_{max}$  kot AUC ropinirola, in sicer  $C_{max}$  za 60 %, AUC pa za 84 %, kar predstavlja možno tveganje za pojav neželenih dogodkov. Če se pri bolnikih, ki že prejemajo ropinirol, uvedejo ali ukinejo zdravila, ki so znani zaviralci CYP1A2, npr. ciprofloksacin, enoksacin ali fluvoksamin, bo odmerek ropinirola torej morda potrebno prilagoditi.

S študijo farmakokinetičnih interakcij med ropinirolom (v odmerku 2 mg trikrat na dan) in teofilinom, substratom za CYP1A2, spremembe farmakokinetičnih lastnosti ropinirola ali teofilina niso bile ugotovljene. Kompetitivne presnove ropinirola in drugih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo CYP1A2 torej ne pričakujemo.

Na osnovi *in vitro* podatkov lahko ropinirol pri terapevtskih odmerkih le malenkostno zavira citokrom P450, zato je malo verjetno, da bi preko mehanizma citokrom P450 vplival na farmakokinetične lastnosti drugih zdravil.

Znano je, da kajenje inducira presnovo s CYP1A2. Če bolniki med zdravljenjem z ropinirolom kajenje opustijo ali z njim pričnejo, bo torej morda potrebno odmerek ropinirola prilagoditi.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nadomestno hormonsko terapijo so bile ugotovljene povečane koncentracije ropinirola v plazmi. Pri bolnikih, ki se že zdravijo z nadomestno hormonsko terapijo, se lahko zdravljenje z ropinirolom uvede na običajen način. Če pa se nadomestna hormonska terapija prekine ali uvede med zdravljenjem z ropinirolom, bo morda potrebno odmerek ropinirola prilagoditi v skladu s kliničnim odzivom.

Med ropinirolom in domperidonom (zdravilom za zdravljenje navzee in bruhanja) niso opazili farmakokinetičnih interakcij, ki bi terjale prilagoditev odmerka katerega od obeh zdravil. Domperidon nasprotuje dopaminergičnemu delovanju ropinirola periferno in ne prehaja preko hematoencefalne bariere. Od tod izvira njegova antiemetična vrednost pri bolnikih, ki se zdravijo s centralno delujočimi agonisti dopamina.

Nevroleptiki in drugi centralno delujoči antagonist dopamina, npr. sulpirid ali metoklopramid, lahko zmanjšajo učinkovitost ropinirola. Sočasni uporabi teh zdravil skupaj z ropinirolom se je torej potrebno izogibati.

#### 4.6. Nosečnost in dojenje

O uporabi ropinirola pri nosečnicah ni dovolj podatkov.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker možno tveganje za ljudi ni znano, uporabe ropinirola med nosečnostjo ne priporočamo, razen če možna korist za mater prevlada nad kakršnim koli možnim tveganjem za plod.

Doječe matere ropinirola ne smejo uporabljati, saj lahko deluje zaviralno na izločanje mleka.

#### 4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z ropinirolom pojavijo somnolenca in/ali epizode nenadnega nastopa spanja, je potrebno opozoriti, da dokler tovrstni učinki ne minejo, ne smejo voziti ali opravljati tistih del (npr. upravljanje strojev), kjer bi zaradi njihove zmanjšane zbranosti lahko prišlo do hujših ali celo smrtnih poškodb pri njih samih ali njihovih sodelavcih (glejte tudi poglavje 4.4).

#### 4.8. Neželeni učinki

Neželene reakcije so v nadaljevanju navedene glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost iz kliničnih raziskav je določena na osnovi pojavnosti, ki je bila višja od pojavnosti pri placebo in je definirana kot zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10) ali občasni (> 1/1.000, < 1/100).

Znotraj vsake skupine, ki označuje pogostnost, so neželeni učinki navedeni od bolj do manj resnega.

##### Uporaba ropinirola pri zdravljenju sindroma nemirnih nog

Med kliničnimi raziskavami pri bolnikih s sindromom nemirnih nog je bila navzea najpogostejši neželeni dogodek (pojavila se je pri približno 30 % bolnikov). Neželeni učinki so bili običajno blagi do zmerni, pojavili pa so se ob začetku zdravljenja ali pri povečevanju odmerka. Zaradi neželenih učinkov je bilo nekaj bolnikov izključenih iz kliničnih študij.

V tabeli 2 so navedene neželene reakcije katerih odstotek za ropinirol je bil med 12-tedenskimi kliničnimi raziskavami za  $\geq 1,0$  % večji kot odstotek za placebo, oziroma tiste o katerih so poročali občasno, vendar pa so bile povezane z ropinirolom.

Tabela 8 Neželene reakcije, o katerih so poročali pri bolnikih s sindromom nemirnih nog med 12-tedenskimi kliničnimi raziskavami (ropinirol n = 309, placebo n = 307)

<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	Živčnost
občasni	Zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	sinkopa, somnolenca, omotica (vključno z vrtoglavico)
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	ortostatska hipotenzija, hipotenzija
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	bruhanje, navzea
pogosti	abdominalna bolečina
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	Utrujenost

V odprtih, dolgotrajnih študijah so občasno poročali o halucinacijah.

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko pojavi paradokсно poslabšanje simptomov sindroma nemirnih nog z zgodnejšim pojavom (avgmentacija) in ponovitev simptomov v zgodnjih jutranjih urah (zgodnji jutranji rebound).

#### Ukrepanje v primeru pojava neželenih učinkov

V primeru pojava znatnejših neželenih učinkov je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka. Če se neželeni učinki s tem ublažijo, lahko odmerek nato zopet postopno povečujemo. Po potrebi se lahko uporabijo zdravila proti slabosti, ki niso centralno delujoči antagonisti dopamina, npr. domperidon.

#### Druge izkušnje z uporabo ropinirola

Ropinirol je indiciran tudi za zdravljenje Parkinsonove bolezni. V nadaljevanju so navedene neželene reakcije o katerih so poročali pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so se zdravili samo z ropinirolom ali pa so se zdravili z ropinirolom kot dodatnim zdravilom v odmerkih do 24 mg/dan in katerih pojavnost je bila večja od pojavnosti pri placebo.

Tabela 9 Neželene reakcije, o katerih so poročali pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so se v kliničnih raziskavah zdravili z odmerki do 24 mg/dan

<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	halucinacije, zmedenost
občasni	povečan libido
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti	sinkopa, diskinezija, somnolenca
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	Navzea
pogosti	bruhanje, abdominalna bolečina, zgaga
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	edem okončin

#### Poročila po pridobitvi dovoljenja za promet

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je bila uporaba ropinirola povezana s somnolenco. Občasno ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) je bila povezana s prekomerno somnolenco preko dneva in epizodami nenadnega nastopa spanja, vendar pa je ta fenomen pri bolnikih s sindromom nemirnih nog zelo redek ( $< 1/10.000$ ).

Po zdravljenju z ropinirolom so občasno ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) poročali o ortostatski hipotenziji ali hipotenziji, ki sta bili v redkih primerih hudi.

Poročali so tudi o zelo redkih ( $< 1/10.000$ ) primerih jetrnih reakcij, predvsem povišanih vrednostih jetrnih encimov.

#### **4.9. Preveliko odmerjanje**

Pričakuje se, da bodo simptomi prevelikega odmerjanja ropinirola povezani z njegovim dopaminergičnim delovanjem. Takšne simptome je možno ublažiti z ustreznim zdravljenjem z antagonisti dopamina, kot so nevroleptiki ali metoklopramid.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

## 5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Agonisti dopamina, Oznaka ATC: N04BC04

### Mehanizem delovanja

Ropinirol je neergolinski D2/D3 agonist dopamina, ki stimulira dopaminske receptorje v striatumu.

### Klinična učinkovitost

Zdravilo ADARTREL se sme predpisati le bolnikom z zmernim do hudim idiopatičnim sindromom nemirnih nog. Zmeren do hud idiopatični sindrom nemirnih nog imajo običajno bolniki, ki trpijo zaradi nespečnosti ali hudega neugodja v okončinah.

V štirih 12-tedenski študijah učinkovitosti so bili bolniki s sindromom nemirnih nog randomizirani tako, da so prejeli bodisi ropinirol bodisi placebo. V 12. tednu so s pomočjo rezultatov na mednarodni lestvici sindroma nemirnih nog (MLSNN) učinke zdravljenja primerjali z izhodiščem. Srednji odmerek ropinirola, ki so ga prejeli bolniki z zmerno do hudo obliko bolezni je bil 2,0 mg/dan. S kombinirano analizo podatkov, pridobljenih pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog, vključenih v štiri 12-tedenske študije so ugotovili, da je bila prilagojena razlika zaradi zdravljenja, glede na spremembo skupnega rezultata na MLSNN od izhodišča do 12. tedna (Last Observation Carried Forward; LOCF) -4,0 točke (95 % interval zaupanja: -5,6, -2,4;  $p < 0,0001$ ; povprečno število točk v izhodišču oziroma v 12. tednu LOCF na MLSNN: ropinirol 28,4 oziroma 13,5; placebo 28,2 oziroma 17,4).

Z 12-tedensko s placebom nadzorovano polisomnografsko študijo v katero so bili vključeni bolniki s sindromom nemirnih nog so raziskovali učinek zdravljenja z ropinirolom na periodično gibanje nog med spanjem. Od izhodišča do 12. tedna so med ropinirolom in placebom opazili statistično pomembno razliko pri periodičnem gibanju nog med spanjem.

Zadostni podatki, ki bi omogočali ustrezen prikaz dolgotrajne učinkovitosti ropinirola pri zdravljenju sindroma nemirnih nog niso na voljo (glejte poglavje 4.2). V 36-tedenski študiji je bil odstotek ponovitev pomembno nižji pri bolnikih, ki so kontinuirano prejeli ropinirol kot pa pri bolnikih, ki so bili randomizirani na placebo (33 % versus 58 %;  $p = 0,0156$ ).

Kombinirana analiza podatkov, pridobljenih pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog med štirimi 12-tedenskimi s placebom nadzorovanimi študijami kaže, da je, v primerjavi s placebom, pri bolnikih, zdravljenih z ropinirolom prišlo do pomembnega izboljšanja parametrov na lestvici spanja (Medical Outcome Study Sleep Scale; rezultati na lestvici od 0 do 100, razen količine spanja). Prilagojene razlike zaradi zdravljenja med ropinirolom in placebom so: motnje spanja (-15,2; 95 % interval zaupanja; -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), količina spanja (0,7 ure; 95 % interval zaupanja; 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), ustreznost spanja (18,6; 95 % interval zaupanja; 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) in somnolenca preko dneva (-7,5; 95 % interval zaupanja -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Rebound fenomena po prekinitvi zdravljenja z ropinirolom (rebound ob koncu zdravljenja) ne moremo izključiti. Kljub temu, da je bil 7 do 10 dni po prekinitvi zdravljenja povprečni skupni rezultat na MLSNN višji pri bolnikih, ki so prejeli ropinirol kot pa pri bolnikih, ki so prejeli placebo, v kliničnih raziskavah pri bolnikih, ki so prejeli ropinirol resnost simptomov po prekinitvi zdravljenja na splošno ni presegala tistih v izhodišču.

V kliničnih študijah je bila večina bolnikov kavkaškega porekla.

## 5.2. Farmakokinetične lastnosti

## Absorpcija

Biološka uporabnost ropinirola je približno 50 % (med 36 % in 57 %).  $C_{max}$  je dosežen v povprečju 1,5 ure po prejemu odmerka. V prisotnosti hrane se  $C_{max}$  zakasni za približno 2,6 ure, največje plazemske vrednosti pa se zmanjšajo za 25 %, vendar brez učinka na količino biološke uporabnosti. Med posamezniki biološka uporabnost ropinirola zelo variira.

## Porazdelitev

Vezava ropinirola na plazemske proteine ni visoka (< 40 %) in ne vpliva na porazdelitev. Porazdelitev je zelo ekstenzivna (volumen porazdelitve je 7 l/kg).

## Presnova

Ropinirol se v glavnem presnavlja s pomočjo izoencima CYP1A2, ki pripada družini encimov citokrom P450. V učinkovanje zdravila ni vpleten nobeden od številnih presnovkov. Pri raziskovanju dopaminergičnega delovanja na živalskih modelih so bili glavni presnovki 100-krat manj učinkoviti od ropinirola.

## Izločanje

Ropinirol se v glavnem izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki in v obliki presnovkov. Srednji razpolovni čas izločanja ropinirola je 6 ur.

## Linearnost

Tako po enkratnem odmerku kot večkratnih odmerkih v terapevtskem območju med 0,25 mg in 4 mg so farmakokinetične lastnosti ropinirola linearne v celoti ( $C_{max}$  in AUC).

## Značilnosti, povezane s populacijo

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je sistemski očistek ropinirola lahko manjši za približno 30 %.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek med 30 in 50 ml/min) spremembe farmakokinetičnih lastnosti ropinirola niso bile opažene. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic podatki niso na voljo.

### 5.3. Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija: Toksikološki profil v glavnem določa farmakološka aktivnost ropinirola: vedenjske spremembe, hipoprolaktinemija, zmanjšanje krvnega tlaka in srčne frekvence, ptoza in povečano izločanje slin. Pri dolgotrajnih študijah z velikimi odmerki (50 mg/kg) so le pri albino podganah ugotovili degeneracijo mrežnice, kar je bilo verjetno povezano s povečano izpostavljenostjo svetlobi.

Genotoksičnost: Z običajnimi *in vitro* in *in vivo* testi genotoksičnosti niso ugotovili.

Karcinogenost: Izvedene so bile dveletne študije, v katerih so miši in podgane dobivale odmerke do 50 mg/kg. Pri miših karcinogenih učinkov ni bilo opaziti. Pri podganah so bile edine z ropinirolom povezane spremembe (posledica hipoprolaktinemičnega učinka) hiperplazija Leydigovih celic in adenom testisov. Te spremembe so dozdevno vrstno specifični fenomen in za klinično uporabo ropinirola ne predstavljajo tveganja.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja: Pri dajanju ropinirola brejim podganam v odmerkih, ki so bili toksični za mater so opazili: pri 60 mg/kg (približno 15-kraten AUC pri največjem odmerku pri

človeku) zmanjšana telesna masa fetusov, pri 90 mg/kg (približno 25-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) povečan odstotek smrtnosti fetusov in pri 150 mg/kg (približno 40-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) malformacije prstov. Pri odmerku 120 mg/kg (približno 30-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) teratogeni učinki pri podganah niso bili opaženi, pri kuncih pa ni bilo indikacij, ki bi nakazovale učinek na razvoj.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

monohidrat laktoze  
mikrokristalna celuloza  
natrijev premrežen karmelozat  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga:

hipromeloza  
makrogol 400  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
indigotin (E132)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3. Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PCTFE/aluminij pretisni omoti.

Pakiranje po 28 ali 84 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

[Izpolni država članica]

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

{DD mesec LLLL}

[Izpolni država članica]

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

{MM/LLLL}

[Izpolni država članica]



## 1. IME ZDRAVILA

ADARTREL 2 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 2 mg ropinirola (v obliki klorida).

Pomožne snovi:

laktoza

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Rožnate, ovalne tablete, označene z "GS" na eni in "GYG" na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1. Terapevtske indikacije

Zdravilo ADARTREL je indicirano za simptomatsko zdravljenje zmernega do hudega idiopatičnega sindroma nemirnih nog (glejte poglavje 5.1).

### 4.2. Odmerjanje in način uporabe

Peroralna uporaba

#### Odrasli

Priporočamo individualno povečevanje odmerka, upoštevajoč učinkovitost in prenašanje zdravila. Bolnik mora ropinirol vzeti neposredno pred spanjem, vendar pa lahko odmerek ropinirola vzame tudi do 3 ure pred načrtovanim počitkom. Bolniki lahko ropinirol jemljejo skupaj s hrano, kar izboljša gastrointestinalno toleranco.

#### *Uvajanje zdravljenja (1. teden)*

V prvih dveh dneh zdravljenja priporočamo začetni odmerek 0,25 mg enkrat na dan (odmerek bolnik vzame, kot je navedeno zgoraj). Če bolnik začetni odmerek dobro prenaša, je potrebno v preostanku prvega tedna odmerek povečati na 0,5 mg enkrat na dan.

#### *Režim zdravljenja (od 2. tedna dalje)*

Po uvodnem obdobju zdravljenja moramo dnevni odmerek povečevati, dokler ne dosežemo optimalnega terapevtskega odziva. V kliničnih preskušanjih je bil pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog srednji odmerek 2 mg enkrat na dan.

V 2. tednu zdravljenja lahko odmerek povečamo na 1 mg enkrat na dan. V naslednjih dveh tednih lahko odmerek tedensko povečujemo za 0,5 mg, do doseženega odmerka 2 mg enkrat na dan. Pri posameznih bolnikih bo za dosego optimalnega izboljšanja odmerek morda potrebno postopno povečevati do največjega odmerka 4 mg enkrat na dan. V kliničnih raziskavah so odmerek tedensko povečevali za 0,5 mg do doseženega odmerka 3 mg enkrat na dan in nato po 1 mg, do največjega

priporočenega odmerka 4 mg enkrat na dan, kot je prikazano v tabeli 1.

Raziskave z odmerki, višjimi od 4 mg enkrat na dan pri bolnikih s sindromom nemirnih nog niso bile izvedene.

Tabela 10 Povečevanje odmerka

Teden	2	3	4	5*	6*	7*
Odmerek (mg)/enkrat na dan	1	1,5	2	2,5	3	4

\* Za doseg optimalnega izboljšanja pri posameznih bolnikih.

Bolnikov odziv na zdravljenje z ropinirolom je treba oceniti po 3 mesecih zdravljenja (glejte poglavje 5.1). V tem času je treba ovrednotiti predpisani odmerek in oceniti potrebo po kontinuiranem zdravljenju. Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je potrebno ponovno uvesti s postopnim povečevanjem odmerka, kot je opisano zgoraj.

### Otroci in mladostniki

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, uporabe zdravila ADARTREL pri otrocih, mlajših od 18 let ne priporočamo.

### Starostniki

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je očistek ropinirola manjši. Povečevanje odmerka mora biti postopno in v skladu s simptomatskim odzivom.

### Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek med 30 in 50 ml/min) odmerka ni potrebno prilagajati.

### 4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov.

Huda okvara ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min).

Huda okvara jeter.

### 4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ropinirola ne smemo uporabljati za zdravljenje nevroleptične akatizije, tasikinezije (z nevroleptiki povzročene kompulzivne težnje za hojo) ali sekundarnega sindroma nemirnih nog (npr. zaradi odpovedi ledvic, anemije zaradi pomanjkanja železa ali nosečnosti).

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko pojavi paradokсно poslabšanje simptomov sindroma nemirnih nog z zgodnejšim pojavom (avgmentacija) in ponovitev simptomov v zgodnjih jutranjih urah (zgodnji jutranji rebound). V takšnih primerih je treba zdravljenje ponovno ovrednotiti in po potrebi odmerek prilagoditi ali zdravljenje opustiti.

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je bila uporaba ropinirola občasno povezana s somnolenco in z

epizodami nenadnega nastopa spanja (glejte poglavje 4.8), vendar pa je ta fenomen pri bolnikih s sindromom nemirnih nog zelo redek. Kljub temu pa je bolnike o tem fenomenu potrebno poučiti in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem z ropinirolom pri vožnji ali upravljanju vozil in strojev previdni. Bolniki, pri katerih se je pojavila somnolenca in/ali epizoda nenadnega nastopa spanja, morajo vožnjo ali upravljanje vozil in strojev opustiti. Še več, morda bo celo potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka ali opustitvi zdravljenja.

Bolniki s hujšimi psihozami se z agonisti dopamina ne smejo zdraviti. S temi zdravili se lahko zdravijo le, če potencialne koristi prevladajo nad možnim tveganjem.

Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je potrebna previdnost pri uporabi ropinirola. Neželene učinke je treba skrbno nadzirati.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Pri zdravljenju bolnikov s hudo kardiovaskularno boleznijo (še posebej bolnikov s koronarno insuficienco) je zaradi tveganja za hipotenzijo potrebna previdnost.

#### **4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Ropinirol se presnavlja predvsem s pomočjo izoencima CYP1A2, ki pripada družini encimov citokrom P450. S farmakokinetično študijo (ropinirol v odmerku 2 mg trikrat na dan) je bilo ugotovljeno, da se zaradi ciprofloksacina povečata tako  $C_{max}$  kot AUC ropinirola, in sicer  $C_{max}$  za 60 %, AUC pa za 84 %, kar predstavlja možno tveganje za pojav neželenih dogodkov. Če se pri bolnikih, ki že prejemajo ropinirol, uvedejo ali ukinejo zdravila, ki so znani zaviralci CYP1A2, npr. ciprofloksacin, enoksacin ali fluvoksamin, bo odmerek ropinirola torej morda potrebno prilagoditi.

S študijo farmakokinetičnih interakcij med ropinirolom (v odmerku 2 mg trikrat na dan) in teofilinom, substratom za CYP1A2, spremembe farmakokinetičnih lastnosti ropinirola ali teofilina niso bile ugotovljene. Kompetitivne presnove ropinirola in drugih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo CYP1A2 torej ne pričakujemo.

Na osnovi *in vitro* podatkov lahko ropinirol pri terapevtskih odmerkih le malenkostno zavira citokrom P450, zato je malo verjetno, da bi preko mehanizma citokrom P450 vplival na farmakokinetične lastnosti drugih zdravil.

Znano je, da kajenje inducira presnovo s CYP1A2. Če bolniki med zdravljenjem z ropinirolom kajenje opustijo ali z njim pričnejo, bo torej morda potrebno odmerek ropinirola prilagoditi.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nadomestno hormonsko terapijo so bile ugotovljene povečane koncentracije ropinirola v plazmi. Pri bolnikih, ki se že zdravijo z nadomestno hormonsko terapijo, se lahko zdravljenje z ropinirolom uvede na običajen način. Če pa se nadomestna hormonska terapija prekine ali uvede med zdravljenjem z ropinirolom, bo morda potrebno odmerek ropinirola prilagoditi v skladu s kliničnim odzivom.

Med ropinirolom in domperidonom (zdravilom za zdravljenje navzee in bruhanja) niso opazili farmakokinetičnih interakcij, ki bi terjale prilagoditev odmerka katerega od obeh zdravil. Domperidon nasprotuje dopaminergičnemu delovanju ropinirola periferno in ne prehaja preko hematoencefalne bariere. Od tod izvira njegova antiemetična vrednost pri bolnikih, ki se zdravijo s centralno delujočimi agonisti dopamina.

Nevroleptiki in drugi centralno delujoči antagonisti dopamina, npr. sulpirid ali metoklopramid, lahko zmanjšajo učinkovitost ropinirola. Sočasni uporabi teh zdravil skupaj z ropinirolom se je torej potrebno izogibati.

#### 4.6. Nosečnost in dojenje

O uporabi ropinirola pri nosečnicah ni dovolj podatkov.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker možno tveganje za ljudi ni znano, uporabe ropinirola med nosečnostjo ne priporočamo, razen če možna korist za mater prevlada nad kakršnim koli možnim tveganjem za plod.

Doječe matere ropinirola ne smejo uporabljati, saj lahko deluje zaviralno na izločanje mleka.

#### 4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem z ropinirolom pojavijo somnolenca in/ali epizode nenadnega nastopa spanja, je potrebno opozoriti, da dokler tovrstni učinki ne minejo, ne smejo voziti vozil ali opravljati tistih del (npr. upravljanje strojev), kjer bi zaradi njihove zmanjšane zbranosti lahko prišlo do hujših ali celo smrtnih poškodb pri njih samih ali njihovih sodelavcih (glejte tudi poglavje 4.4).

#### 4.8. Neželeni učinki

Neželene reakcije so v nadaljevanju navedene glede na organski sistem in pogostnost. Pogostnost iz kliničnih raziskav je določena na osnovi pojavnosti, ki je bila višja od pojavnosti pri placebo in je definirana kot zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10) ali občasni (> 1/1.000, < 1/100).

Znotraj vsake skupine, ki označuje pogostnost, so neželeni učinki navedeni od bolj do manj resnega.

##### Uporaba ropinirola pri zdravljenju sindroma nemirnih nog

Med kliničnimi raziskavami pri bolnikih s sindromom nemirnih nog je bila navzea najpogostejši neželeni dogodek (pojavila se je pri približno 30 % bolnikov). Neželeni učinki so bili običajno blagi do zmerni, pojavili pa so se ob začetku zdravljenja ali pri povečevanju odmerka. Zaradi neželenih učinkov je bilo nekaj bolnikov izključenih iz kliničnih študij.

V tabeli 2 so navedene neželene reakcije katerih odstotek za ropinirol je bil med 12-tedenskimi kliničnimi raziskavami za  $\geq 1,0$  % večji kot odstotek za placebo, oziroma tiste o katerih so poročali občasno, vendar pa so bile povezane z ropinirolom.

Tabela 11 Neželene reakcije, o katerih so poročali pri bolnikih s sindromom nemirnih nog med 12-tedenskimi kliničnimi raziskavami (ropinirol n = 309, placebo n = 307)

<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	Živčnost
občasni	Zmedenost
<i>Bolezni živčevja</i>	
pogosti	sinkopa, somnolenca, omotica (vključno z vrtoglavico)
<i>Žilne bolezni</i>	
občasni	ortostatska hipotenzija, hipotenzija
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	bruhanje, navzea
pogosti	abdominalna bolečina
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	Utrujenost

V odprtih, dolgotrajnih študijah so občasno poročali o halucinacijah.

Med zdravljenjem z ropinirolom se lahko pojavi paradokсно poslabšanje simptomov sindroma nemirnih nog z zgodnejšim pojavom (avgmentacija) in ponovitev simptomov v zgodnjih jutranjih urah (zgodnji jutranji rebound).

#### Ukrepanje v primeru pojava neželenih učinkov

V primeru pojava znatnejših neželenih učinkov je potrebno razmisliti o zmanjšanju odmerka. Če se neželeni učinki s tem ublažijo, lahko odmerek nato zopet postopno povečujemo. Po potrebi se lahko uporabijo zdravila proti slabosti, ki niso centralno delujoči antagonist dopamina, npr. domperidon.

#### Druge izkušnje z uporabo ropinirola

Ropinirol je indiciran tudi za zdravljenje Parkinsonove bolezni. V nadaljevanju so navedene neželene reakcije o katerih so poročali pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so se zdravili samo z ropinirolom ali pa so se zdravili z ropinirolom kot dodatnim zdravilom v odmerkih do 24 mg/dan in katerih pojavnost je bila večja od pojavnosti pri placebo.

Tabela 12 Neželene reakcije, o katerih so poročali pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, ki so se v kliničnih raziskavah zdravili z odmerki do 24 mg/dan

<i>Psihiatrične motnje</i>	
pogosti	halucinacije, zmedenost
občasni	povečan libido
<i>Bolezni živčevja</i>	
zelo pogosti	sinkopa, diskinezija, somnolenca
<i>Bolezni prebavil</i>	
zelo pogosti	Navzea
pogosti	bruhanje, abdominalna bolečina, zgaga
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	
pogosti	edem okončin

#### Poročila po pridobitvi dovoljenja za promet

Pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo je bila uporaba ropinirola povezana s somnolenco. Občasno ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) je bila povezana s prekomerno somnolenco preko dneva in epizodami nenadnega nastopa spanja, vendar pa je ta fenomen pri bolnikih s sindromom nemirnih nog zelo redek ( $< 1/10.000$ ).

Po zdravljenju z ropinirolom so občasno ( $> 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) poročali o ortostatski hipotenziji ali hipotenziji, ki sta bili v redkih primerih hudi.

Poročali so tudi o zelo redkih ( $< 1/10.000$ ) primerih jetrnih reakcij, predvsem povišanih vrednostih jetrnih encimov.

#### **4.9. Preveliko odmerjanje**

Pričakuje se, da bodo simptomi prevelikega odmerjanja ropinirola povezani z njegovim dopaminergičnim delovanjem. Takšne simptome je možno ublažiti z ustreznim zdravljenjem z antagonist dopamina, kot so nevroleptiki ali metoklopramid.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Agonisti dopamina, Oznaka ATC: N04BC04

#### Mehanizem delovanja

Ropinirol je neergolinski D2/D3 agonist dopamina, ki stimulira dopaminske receptorje v striatumu.

#### Klinična učinkovitost

Zdravilo ADARTREL se sme predpisati le bolnikom z zmernim do hudim idiopatičnim sindromom nemirnih nog. Zmeren do hud idiopatični sindrom nemirnih nog imajo običajno bolniki, ki trpijo zaradi nespečnosti ali hudega neugodja v okončinah.

V štirih 12-tedenski študijah učinkovitosti so bili bolniki s sindromom nemirnih nog randomizirani tako, da so prejeli bodisi ropinirol bodisi placebo. V 12. tednu so s pomočjo rezultatov na mednarodni lestvici sindroma nemirnih nog (MLSNN) učinke zdravljenja primerjali z izhodiščem. Srednji odmerek ropinirola, ki so ga prejeli bolniki z zmerno do hudo obliko bolezni je bil 2,0 mg/dan. S kombinirano analizo podatkov, pridobljenih pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog, vključenih v štiri 12-tedenske študije so ugotovili, da je bila prilagojena razlika zaradi zdravljenja, glede na spremembo skupnega rezultata na MLSNN od izhodišča do 12. tedna (Last Observation Carried Forward; LOCF) -4,0 točke (95 % interval zaupanja: -5,6, -2,4;  $p < 0,0001$ ; povprečno število točk v izhodišču oziroma v 12. tednu LOCF na MLSNN: ropinirol 28,4 oziroma 13,5; placebo 28,2 oziroma 17,4).

Z 12-tedensko s placebom nadzorovano polisomnografsko študijo v katero so bili vključeni bolniki s sindromom nemirnih nog so raziskovali učinek zdravljenja z ropinirolom na periodično gibanje nog med spanjem. Od izhodišča do 12. tedna so med ropinirolom in placebom opazili statistično pomembno razliko pri periodičnem gibanju nog med spanjem.

Zadostni podatki, ki bi omogočali ustrezen prikaz dolgotrajne učinkovitosti ropinirola pri zdravljenju sindroma nemirnih nog niso na voljo (glejte poglavje 4.2). V 36-tedenski študiji je bil odstotek ponovitev pomembno nižji pri bolnikih, ki so kontinuirano prejeli ropinirol kot pa pri bolnikih, ki so bili randomizirani na placebo (33 % versus 58 %;  $p = 0,0156$ ).

Kombinirana analiza podatkov, pridobljenih pri bolnikih z zmernim do hudim sindromom nemirnih nog med štirimi 12-tedenskimi s placebom nadzorovanimi študijami kaže, da je, v primerjavi s placebom, pri bolnikih, zdravljenih z ropinirolom prišlo do pomembnega izboljšanja parametrov na lestvici spanja (Medical Outcome Study Sleep Scale; rezultati na lestvici od 0 do 100, razen količine spanja). Prilagojene razlike zaradi zdravljenja med ropinirolom in placebom so: motnje spanja (-15,2; 95 % interval zaupanja; -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), količina spanja (0,7 ure; 95 % interval zaupanja; 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), ustreznost spanja (18,6; 95 % interval zaupanja; 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) in somnolenca preko dneva (-7,5; 95 % interval zaupanja -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Rebound fenomena po prekinitvi zdravljenja z ropinirolom (rebound ob koncu zdravljenja) ne moremo izključiti. Kljub temu, da je bil 7 do 10 dni po prekinitvi zdravljenja povprečni skupni rezultat na MLSNN višji pri bolnikih, ki so prejeli ropinirol kot pa pri bolnikih, ki so prejeli placebo, v kliničnih raziskavah pri bolnikih, ki so prejeli ropinirol resnost simptomov po prekinitvi zdravljenja na splošno ni presegala tistih v izhodišču.

V kliničnih študijah je bila večina bolnikov kavkaškega porekla.

## 5.2. Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Biološka uporabnost ropinirola je približno 50 % (med 36 % in 57 %).  $C_{\max}$  je dosežen v povprečju 1,5 ure po prejemu odmerka. V prisotnosti hrane se  $C_{\max}$  zakasni za približno 2,6 ure, največje plazemske vrednosti pa se zmanjšajo za 25 %, vendar brez učinka na količino biološke uporabnosti. Med posamezniki biološka uporabnost ropinirola zelo variira.

### Porazdelitev

Vezava ropinirola na plazemske proteine ni visoka (< 40 %) in ne vpliva na porazdelitev. Porazdelitev je zelo ekstenzivna (volumen porazdelitve je 7 l/kg).

### Presnova

Ropinirol se v glavnem presnavlja s pomočjo izoencima CYP1A2, ki pripada družini encimov citokrom P450. V učinkovanje zdravila ni vpleten nobeden od številnih presnovkov. Pri raziskovanju dopaminergičnega delovanja na živalskih modelih so bili glavni presnovki 100-krat manj učinkoviti od ropinirola.

### Izločanje

Ropinirol se v glavnem izloča preko ledvic v nespremenjeni obliki in v obliki presnovkov. Srednji razpolovni čas izločanja ropinirola je 6 ur.

### Linearnost

Tako po enkratnem odmerku kot večkratnih odmerkih v terapevtskem območju med 0,25 mg in 4 mg so farmakokinetične lastnosti ropinirola linearne v celoti ( $C_{\max}$  in AUC).

### Značilnosti, povezane s populacijo

Pri bolnikih, starejših od 65 let, je sistemski očistek ropinirola lahko manjši za približno 30 %.

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek med 30 in 50 ml/min) spremembe farmakokinetičnih lastnosti ropinirola niso bile opažene. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic podatki niso na voljo.

## 5.3. Predklinični podatki o varnosti

Toksikologija: Toksikološki profil v glavnem določa farmakološka aktivnost ropinirola: vedenjske spremembe, hipoprolaktinemija, zmanjšanje krvnega tlaka in srčne frekvence, ptoza in povečano izločanje slin. Pri dolgotrajnih študijah z velikimi odmerki (50 mg/kg) so le pri albino podganah ugotovili degeneracijo mrežnice, kar je bilo verjetno povezano s povečano izpostavljenostjo svetlobi.

Genotoksičnost: Z običajnimi *in vitro* in *in vivo* testi genotoksičnosti niso ugotovili.

Karcinogenost: Izvedene so bile dveletne študije, v katerih so miši in podgane dobivale odmerke do 50 mg/kg. Pri miših karcinogenih učinkov ni bilo opaziti. Pri podganah so bile edine z ropinirolom povezane spremembe (posledica hipoprolaktinemičnega učinka) hiperplazija Leydigovih celic in adenom testisov. Te spremembe so dozdevno vrstno specifični fenomen in za klinično uporabo ropinirola ne predstavljajo tveganja.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja: Pri dajanju ropinirola brejim podganam v odmerkih, ki so bili toksični za mater so opazili: pri 60 mg/kg (približno 15-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) zmanjšana telesna masa fetusov, pri 90 mg/kg (približno 25-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) povečan odstotek smrtnosti fetusov in pri 150 mg/kg (približno 40-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) malformacije prstov. Pri odmerku 120 mg/kg (približno 30-kraten AUC pri največjem odmerku pri človeku) teratogeni učinki pri podganah niso bili opaženi, pri kuncih pa ni bilo indikacij, ki bi nakazovale učinek na razvoj.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete:

monohidrat laktoze  
mikrokristalna celuloza  
natrijev premrežen karmelozat  
magnezijev stearat

#### Filmska obloga:

hipromeloza  
makrogol 400  
titanov dioksid (E171)  
rumeni železov oksid (E172)  
rdeči železov oksid (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3. Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

PVC/PCTFE/aluminij pretisni omoti.

Pakiranje po 28 ali 84 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**



Ni posebnih zahtev.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

[Izpolni država članica]

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

{DD mesec LLLL}

[Izpolni država članica]

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

{MM/LLLL}

[Izpolni država članica]

## **B. OVOJNINA**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLICA****1. IME ZDRAVILA**

ADARTREL 0,25 mg filmsko obložene tablete  
ropinirol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Vsaka tableta vsebuje 0,25 mg ropinirola (v obliki klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

To zdravilo vsebuje laktozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

2 filmsko obloženi tableti  
12 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Zdravilo uporabljajte natančno po zdravnikovih navodilih!

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
Francija

{Glejte Dodatek I - Izpolni država članica}

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

{Izpolni država članica}

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

{Izpolni država članica}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

{Izpolni država članica}

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

{Izpolni država članica}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

ADARTREL 0,25 mg filmsko obložene tablete  
ropinirol

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Laboratoire GlaxoSmithKline

{Glejte Dodatek I - Izpolni država članica}

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot {XYYYYY}

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLICA****1. IME ZDRAVILA**

ADARTREL 0,5 mg filmsko obložene tablete  
ropinirol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Vsaka tableta vsebuje 0,5 mg ropinirola (v obliki klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

To zdravilo vsebuje laktozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Zdravilo uporabljajte natančno po zdravnikovih navodilih!

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Shranjujte v originalni ovojni.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
Francija

{Glejte Dodatek I - Izpolni država članica}

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

{Izpolni država članica}

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

{Izpolni država članica}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

{Izpolni država članica}

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

{Izpolni država članica}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

ADARTREL 0,5 mg filmsko obložene tablete  
ropinirol

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Laboratoire GlaxoSmithKline

{Glejte Dodatek I - Izpolni država članica}

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot {XYYYYY}

**5. DRUGI PODATKI**



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLICA****1. IME ZDRAVILA**

ADARTREL 1 mg filmsko obložene tablete  
ropinirol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Vsaka tableta vsebuje 1 mg ropinirola (v obliki klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

To zdravilo vsebuje laktozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Zdravilo uporabljajte natančno po zdravnikovih navodilih!

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
Francija

{Glejte Dodatek I - Izpolni država članica}

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

{Izpolni država članica}

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

{Izpolni država članica}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

{Izpolni država članica}

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

{Izpolni država članica}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

ADARTREL 1 mg filmsko obložene tablete  
ropinirol

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Laboratoire GlaxoSmithKline

{Glejte Dodatek I - Izpolni država članica}

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot {XYYYYY}

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLICA****1. IME ZDRAVILA**

ADARTREL 2 mg filmsko obložene tablete  
ropinirol

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Vsaka tableta vsebuje 2 mg ropinirola (v obliki klorida).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

To zdravilo vsebuje laktozo.  
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 filmsko obloženih tablet  
84 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
Peroralna uporaba.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

Zdravilo uporabljajte natančno po zdravnikovih navodilih!

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.  
Shranjujte v originalni ovojnini.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Navedba smiselno ni potrebna.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
Francija

{Glejte Dodatek I - Izpolni država članica}

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

{Izpolni država članica}

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

{Izpolni država članica}

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

{Izpolni država članica}

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

{Izpolni država članica}

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

ADARTREL 2 mg filmsko obložene tablete  
ropinirol

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Laboratoire GlaxoSmithKline

{Glejte Dodatek I - Izpolni država članica}

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP {MM/LLLL}

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot {XYYYYY}

**5. DRUGI PODATKI**

## **C. NAVODILO ZA UPORABO**

## NAVODILO ZA UPORABO

### ADARTREL 0,25 mg filmsko obložene tablete Ropinirol (v obliki klorida)

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo ADARTREL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ADARTREL
3. Kako jemati zdravilo ADARTREL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ADARTREL
6. Dodatne informacije

## **1. KAJ JE ZDRAVILO ADARTREL IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Zdravilo ADARTREL spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo agonisti dopamina. Agonisti dopamina delujejo tako kot naravna substanca, ki se nahaja v možganih in jo imenujemo dopamin.

Zdravilo ADARTREL uporabljamo za zdravljenje bolezenskih znakov zmernega do hudega idiopatičnega sindroma nemirnih nog. Zmerno do hudo obliko sindroma nemirnih nog imajo običajno bolniki, ki imajo zaradi tega težave s spanjem ali pa čutijo hujše neugodje v nogah ali rokah.

Sindrom nemirnih nog je bolezensko stanje, za katerega je značilna nevzdržna potreba po premikanju nog in občasno tudi rok. Običajno ga spremljajo neprijetni občutki, kot so mravljinčenje, pekoča bolečina ali zbadanje. Ti občutki se pojavijo med obdobji počitka ali telesne neaktivnosti, npr. med sedenjem ali ležanjem, še posebej med spanjem, in se proti večeru ali ponoči poslabšajo. Bolnikom običajno edino olajšanje predstavlja hoja ali premikanje prizadete okončine, kar pogosto povzroči težave s spanjem (nespečnost).

Zdravilo ADARTREL olajša občutek neugodja in zmanjšuje potrebo po premikanju okončin in tako prispeva k boljšemu nočnemu počitku.

## **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO ADARTREL**

#### **Ne jemljite zdravila ADARTREL**

- če ste alergični na (preobčutljivi za) zdravilno učinkovino ropinirol ali katero koli drugo sestavino zdravila ADARTREL;
- če imate hujšo bolezen jeter;
- če imate hujšo bolezen ledvic.

Če o navedenem niste popolnoma prepričani, je zelo pomembno, da se posvetujete s svojim zdravnikom.

#### **Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila ADARTREL**

Preden začnete jemati zdravilo ADARTREL, morate svojemu zdravniku povedati:



- če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči;
- če dojite;
- če ne prenašate nekaterih sladkorjev (npr. laktoze);
- če imate bolezen jeter;
- če imate hujše težave s srcem;
- če imate hujše duševne težave.

V teh primerih mora zdravnik vaše zdravljenje skrbno nadzirati.

Med zdravljenjem z zdravilom ADARTREL bodite pri vožnji ali upravljanju vozil in strojev še posebej previdni. Če vas muči huda zaspanost ali če nenadoma zaspate, ne da bi bili pred tem zaspani, vozil in strojev ne smete voziti ali upravljati. Posvetovati se morate s svojim zdravnikom.

Če se med zdravljenjem bolezenski znaki poslabšajo, tekom dneva pojavijo prej oziroma pojavijo v kratkem po počitku, ali prizadenejo druge dele telesa, npr. roke, morate obiskati svojega zdravnika. Zdravnik bo morda odmerek zdravila ADARTREL, ki ga jemljete prilagodil.

### **Jemanje drugih zdravil**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Učinek zdravila ADARTREL lahko nekatera druga zdravila okrepijo ali oslabijo, oziroma lahko zdravilo ADARTREL okrepi ali oslabi učinek nekaterih drugih zdravil. Ta zdravila so predvsem:

- ciprofloksacin (antibiotik);
- enoksacin (antibiotik);
- fluvoksamin (zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju depresije);
- teofilin (zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju astme);
- nadomestno hormonsko zdravljanje;
- antipsihotiki in druga zdravila, ki zavirajo dopamin v možganih (npr. sulpirid ali metoklopramid).

Svojemu zdravniku povejte:

- če ste se že kdaj zdravili s katerim koli drugim zdravilom za zdravljenje sindroma nemirnih nog.
- če ste med zdravljenjem z zdravilom ADARTREL opustili kajenje ali pričeli z njim. Zdravnik bo morda moral odmerek zdravila prilagoditi.
- če vam zdravnik namerava predpisati katero koli zdravilo, mu povejte, da jemljete zdravilo ADARTREL.

### **Jemanje zdravila ADARTREL skupaj s hrano in pijačo**

Jemanje zdravila ADARTREL skupaj s hrano lahko zmanjša pojavnost ali občutek slabosti.

### **Nosečnost**

Uporabe zdravila ADARTREL med nosečnostjo ne priporočamo. Zdravilo ADARTREL se sme med nosečnostjo uporabljati le po skrbni presoji zdravnika o možnih koristih za mater in možnih tveganjih, ki jih zdravljenje predstavlja za nerojenega otroka. Če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči ali če nameravate zanositi, to nemudoma povejte svojemu zdravniku. Zdravnik vam bo svetoval, da zdravljenje s tem zdravilom prekinete.

### **Dojenje**

Zdravila ADARTREL med dojenjem ne smete jemati, saj lahko zdravilo ADARTREL vpliva na nastajanje in izločanje mleka. Če svojega otroka dojite ali ga nameravate dojiti, to nemudoma povejte svojemu zdravniku. Zdravnik vam bo svetoval, da zdravljenje s tem zdravilom prekinete.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

To zdravilo običajno ne vpliva na vsakdanje dejavnosti. Vendar pa lahko zdravilo ADARTREL povzroča zelo močno zaspanost (somnolenco), bolnik, ki se z njim zdravi, pa lahko tudi nenadoma zaspi. Če imate tovrstne neželene učinke ne smete, dokler le-ti ne minejo, voziti vozil ali opravljati tistih del (npr. upravljanje strojev ali orodij), kjer bi se lahko zaradi zaspanosti ali nenadnega nastopa

spanja huje ali celo smrtno poškodovali.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila ADARTREL**

Bolniki, ki ne prenašajo laktoze, morajo vedeti, da vsaka tableta ADARTREL vsebuje majhno količino laktoze. Če vam je zdravnik kdaj povedal, da določenih sladkorjev ne prenašate, se, preden prvič vzamete to zdravilo, posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Otroci**

Uporabe zdravila ADARTREL pri otrocih s sindromom nemirnih nog, mlajših od 18 let niso preučevali, zato se zdravilo ADARTREL bolnikom, mlajšim od 18 let običajno ne predpisuje.

## **3. KAKO JEMATI ZDRAVILO ADARTREL**

Pri jemanju zdravila ADARTREL natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravilo ADARTREL jemljite enkrat na dan, vsak dan približno ob istem času. Zdravilo ADARTREL se običajno jemlje neposredno pred spanjem, vendar pa ga lahko vzamete do 3 ure pred načrtovanim nočnim počitkom.

Tableto (tablete) ADARTREL pogoltnite celo (cele) skupaj z vodo. Zdravilo ADARTREL lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. Jemanje zdravila ADARTREL skupaj s hrano lahko zmanjša pojavnost siljenja na bruhanje (občutka slabosti), ki je lahko eden od neželenih učinkov zdravila ADARTREL. Tablete (tablet) ne smete žvečiti.

Natančen odmerek zdravila ADARTREL, ki ga jemljejo bolniki, je lahko različen. Zdravnik vam bo predpisal odmerek, ki ga boste morali jemati vsak dan. Zdravnikova navodila morate natančno upoštevati. Ko boste prvič pričeli z jemanjem zdravila ADARTREL, boste postopoma jemali večji odmerek.

Začetni odmerek je 0,25 mg enkrat na dan. Po prvih dveh dneh zdravljenja bo vaš zdravnik odmerek verjetno povečal na 0,5 mg enkrat na dan. Tolikšen odmerek boste jemali v preostanku prvega tedna zdravljenja. V naslednjih treh tednih lahko zdravnik odmerek povečuje po 0,5 mg na teden, do doseženega odmerka 2 mg enkrat na dan. Pri posameznih bolnikih z nezadostnim izboljšanjem lahko zdravnik odmerek postopoma še povečuje, do največjega odmerka 4 mg enkrat na dan. Po treh mesecih zdravljenja z zdravilom ADARTREL bo zdravnik ocenil uspešnost zdravljenja in glede na bolezenske znake ter vaše počutje odmerek zdravila prilagodil ali pa zdravljenje prekinil.

Ne pozabite jemati zdravila. Če se ne morete spomniti, kdaj in kako morate jemati zdravilo, za navodilo vprašajte svojega farmacevta.

Tudi če ne opazite izboljšanja, zdravila ne smete prenehati jemati, saj se učinek zdravila lahko opazi šele po nekaj tednih jemanja. Če menite, da je učinek zdravila ADARTREL premočan ali prešibak, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Ne jemljite večjega števila tablet, kot vam je svetoval vaš zdravnik.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila ADARTREL, kot bi smeli**

Pri posamezniku, ki je vzel prevelik odmerek zdravila ADARTREL se lahko pojavijo slabost ali občutek slabosti, omotica (ali vrtoglavica), zaspanost, utrujenost (duševna ali fizična izčrpanost), bolečine v trebuhu, omedlevica ali živčnost. Če ste vzeli večji odmerek zdravila ADARTREL kot bi smeli, ali če je kdo drug vzel vaše zdravilo, se o tem nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Pokažite jima škatlico vašega zdravila.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo ADARTREL**

Če ugotovite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila ADARTREL, ne vzemite dodatnega odmerka, da

bi tako nadoknadili pozabljene posamične odmerke.

Ko se spomnite, vzemite naslednji odmerek zdravila ADARTREL ob običajnem času. Če ste zdravilo ADARTREL pozabili jemati več kot nekaj dni, se o ponovnem pričetku jemanja zdravila ADARTREL posvetujte s svojim zdravnikom.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo ADARTREL**

Če se po prenehanju jemanja zdravila ADARTREL vaši bolezenski znaki poslabšajo, se morate posvetovati z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

#### **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo ADARTREL neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če opazite kateri koli neželeni učinek in ste zaradi njega zaskrbljeni, se posvetujte s svojim zdravnikom. Najpogostejši neželeni učinki zdravila ADARTREL se lahko pojavijo, ko se posamezni bolniki prvič pričnejo zdraviti z zdravilom in/ali pri povečevanju odmerka. Neželeni učinki so običajno blagi oziroma se lahko kmalu po pričetku jemanja ublažijo.

Najpogostejši neželeni učinki so:

- slabost ali občutek slabosti;
- omotica (ali občutek vrtoglavosti);
- zaspanost;
- utrujenost (duševna ali fizična izčrpanost);
- bolečine v trebuhu;
- omedlevica;
- živčnost.

Občasna neželena učinka sta zmedenost in halucinacije. Občasno lahko zdravilo ADARTREL povzroči tudi zmanjšanja krvnega tlaka, zaradi česar se lahko počutite omotični ali omedlite, še posebej ko vstanete iz sedečega ali ležečega položaja.

Med zdravljenjem z zdravilom ADARTREL se lahko vaši bolezenski znaki poslabšajo (npr. postanejo hujši, se pričnejo prej ali kmalu po končanem počitku, ali pa prizadenejo druge dele telesa, npr. roke). V tem primeru morate obiskati svojega zdravnika.

Če se po prenehanju zdravljenja z zdravilom ADARTREL bolezenski znaki poslabšajo, se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Zelo redko so poročali o spremenjenem delovanju jeter (nenormalnih rezultatih krvnih preiskav).

Zdravilo ADARTREL lahko povzroči prekomerno somnolenco (zaspanost) preko dneva, v zelo redkih primerih pa lahko bolniki tudi nenadoma, brez predhodnega očitnega občutka zaspanosti, zaspijo.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželene učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, čim prej obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ADARTREL**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila ADARTREL ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Shranjujte pri temperature do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. DODATNE INFORMACIJE**

### **Kaj vsebuje zdravilo ADARTREL**

- Zdravilna učinkovina je ropinirol (v obliki klorida).
- Pomožne snovi so:
  - Jedro tablete: Monohidrat laktoze, mikrokristalna celuloza, natrijev premrežen karmelozat in magnezijev stearat.
  - Filmska obloga tablete: Hipromeloza, makrogol 400, titanov dioksid (E171) in polisorbat 80 (E433).

### **Izgled zdravila ADARTREL in vsebina pakiranja**

Zdravilo je na voljo v obliki belih, ovalnih filmsko obloženih tablet, ki so označene z "GS" na eni in "MLE" na drugi strani. Vsaka škatla vsebuje 2 tableti ali 12 tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
Francija  
tel +33 1 39 178000  
fax +33 1 39 179712

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Izdelovalec: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,  
Manor Royal, Crawley,  
West Sussex RH10 9QJ, Velika Britanija

**Navodilo je bilo odobreno**

## NAVODILO ZA UPORABO

### ADARTREL 0,50 mg filmsko obložene tablete Ropinirol (v obliki klorida)

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo ADARTREL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ADARTREL
3. Kako jemati zdravilo ADARTREL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ADARTREL
6. Dodatne informacije

## **1. KAJ JE ZDRAVILO ADARTREL IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Zdravilo ADARTREL spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo agonisti dopamina. Agonisti dopamina delujejo tako kot naravna substanca, ki se nahaja v možganih in jo imenujemo dopamin.

Zdravilo ADARTREL uporabljamo za zdravljenje bolezenskih znakov zmernega do hudega idiopatičnega sindroma nemirnih nog. Zmerno do hudo obliko sindroma nemirnih nog imajo običajno bolniki, ki imajo zaradi tega težave s spanjem ali pa čutijo hujše neugodje v nogah ali rokah.

Sindrom nemirnih nog je bolezensko stanje, za katerega je značilna nevzdržna potreba po premikanju nog in občasno tudi rok. Običajno ga spremljajo neprijetni občutki, kot so mravljinčenje, pekoča bolečina ali zbadanje. Ti občutki se pojavijo med obdobji počitka ali telesne neaktivnosti, npr. med sedenjem ali ležanjem, še posebej med spanjem, in se proti večeru ali ponoči poslabšajo. Bolnikom običajno edino olajšanje predstavlja hoja ali premikanje prizadete okončine, kar pogosto povzroči težave s spanjem (nespečnost).

Zdravilo ADARTREL olajša občutek neugodja in zmanjšuje potrebo po premikanju okončin in tako prispeva k boljšemu nočnemu počitku.

## **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO ADARTREL**

#### **Ne jemljite zdravila ADARTREL**

- če ste alergični na (preobčutljivi za) zdravilno učinkovino ropinirol ali katero koli drugo sestavino zdravila ADARTREL;
- če imate hujšo bolezen jeter;
- če imate hujšo bolezen ledvic.

Če o navedenem niste popolnoma prepričani, je zelo pomembno, da se posvetujete s svojim zdravnikom.

#### **Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila ADARTREL**

Preden začnete jemati zdravilo ADARTREL, morate svojemu zdravniku povedati:

- če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči;
- če dojite;
- če ne prenašate nekaterih sladkorjev (npr. laktoze);
- če imate bolezen jeter;
- če imate hujše težave s srcem;
- če imate hujše duševne težave.

V teh primerih mora zdravnik vaše zdravljenje skrbno nadzirati.

Med zdravljenjem z zdravilom ADARTREL bodite pri vožnji ali upravljanju vozil in strojev še posebej previdni. Če vas muči huda zaspanost ali če nenadoma zaspate, ne da bi bili pred tem zaspani, vozil in strojev ne smete voziti ali upravljati. Posvetovati se morate s svojim zdravnikom.

Če se med zdravljenjem bolezenski znaki poslabšajo, tekom dneva pojavijo prej oziroma pojavijo v kratkem po počitku, ali prizadenejo druge dele telesa, npr. roke, morate obiskati svojega zdravnika. Zdravnik bo morda odmerek zdravila ADARTREL, ki ga jemljete prilagodil.

### **Jemanje drugih zdravil**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Učinek zdravila ADARTREL lahko nekatera druga zdravila okrepijo ali oslabijo, oziroma lahko zdravilo ADARTREL okrepi ali oslabi učinek nekaterih drugih zdravil. Ta zdravila so predvsem:

- ciprofloksacin (antibiotik);
- enoksacin (antibiotik);
- fluvoksamin (zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju depresije);
- teofilin (zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju astme);
- nadomestno hormonsko zdravljanje;
- antipsihotiki in druga zdravila, ki zavirajo dopamin v možganih (npr. sulpirid ali metoklopramid).

Svojemu zdravniku povejte:

- če ste se že kdaj zdravili s katerim koli drugim zdravilom za zdravljenje sindroma nemirnih nog.
- če ste med zdravljenjem z zdravilom ADARTREL opustili kajenje ali pričeli z njim. Zdravnik bo morda moral odmerek zdravila prilagoditi.
- če vam zdravnik namerava predpisati katero koli zdravilo, mu povejte, da jemljete zdravilo ADARTREL.

### **Jemanje zdravila ADARTREL skupaj s hrano in pijačo**

Jemanje zdravila ADARTREL skupaj s hrano lahko zmanjša pojavnost ali občutek slabosti.

### **Nosečnost**

Uporabe zdravila ADARTREL med nosečnostjo ne priporočamo. Zdravilo ADARTREL se sme med nosečnostjo uporabljati le po skrbni presoji zdravnika o možnih koristih za mater in možnih tveganjih, ki jih zdravljenje predstavlja za nerojenega otroka. Če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči ali če nameravate zanositi, to nemudoma povejte svojemu zdravniku. Zdravnik vam bo svetoval, da zdravljenje s tem zdravilom prekinete.

### **Dojenje**

Zdravila ADARTREL med dojenjem ne smete jemati, saj lahko zdravilo ADARTREL vpliva na nastajanje in izločanje mleka. Če svojega otroka dojite ali ga nameravate dojiti, to nemudoma povejte svojemu zdravniku. Zdravnik vam bo svetoval, da zdravljenje s tem zdravilom prekinete.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

To zdravilo običajno ne vpliva na vsakdanje dejavnosti. Vendar pa lahko zdravilo ADARTREL povzroča zelo močno zaspanost (somnolenco), bolnik, ki se z njim zdravi, pa lahko tudi nenadoma zaspi. Če imate tovrstne neželene učinke ne smete, dokler le-ti ne minejo, voziti vozil ali opravljati tistih del (npr. upravljanje strojev ali orodij), kjer bi se lahko zaradi zaspanosti ali nenadnega nastopa

spanja huje ali celo smrtno poškodovali.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila ADARTREL**

Bolniki, ki ne prenašajo laktoze, morajo vedeti, da vsaka tableta ADARTREL vsebuje majhno količino laktoze. Če vam je zdravnik kdaj povedal, da določenih sladkorjev ne prenašate, se, preden prvič vzamete to zdravilo, posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Otroci**

Uporabe zdravila ADARTREL pri otrocih s sindromom nemirnih nog, mlajših od 18 let niso preučevali, zato se zdravilo ADARTREL bolnikom, mlajšim od 18 let običajno ne predpisuje.

## **3. KAKO JEMATI ZDRAVILO ADARTREL**

Pri jemanju zdravila ADARTREL natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravilo ADARTREL jemljite enkrat na dan, vsak dan približno ob istem času. Zdravilo ADARTREL se običajno jemlje neposredno pred spanjem, vendar pa ga lahko vzamete do 3 ure pred načrtovanim nočnim počitkom.

Tableto (tablete) ADARTREL pogoltnite celo (cele) skupaj z vodo. Zdravilo ADARTREL lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. Jemanje zdravila ADARTREL skupaj s hrano lahko zmanjša pojavnost siljenja na bruhanje (občutka slabosti), ki je lahko eden od neželenih učinkov zdravila ADARTREL. Tablete (tablet) ne smete žvečiti.

Natančen odmerek zdravila ADARTREL, ki ga jemljejo bolniki, je lahko različen. Zdravnik vam bo predpisal odmerek, ki ga boste morali jemati vsak dan. Zdravnikova navodila morate natančno upoštevati. Ko boste prvič pričeli z jemanjem zdravila ADARTREL, boste postopoma jemali večji odmerek.

Začetni odmerek je 0,25 mg enkrat na dan. Po prvih dveh dneh zdravljenja bo vaš zdravnik odmerek verjetno povečal na 0,5 mg enkrat na dan. Tolikšen odmerek boste jemali v preostanku prvega tedna zdravljenja. V naslednjih treh tednih lahko zdravnik odmerek povečuje po 0,5 mg na teden, do doseženega odmerka 2 mg enkrat na dan. Pri posameznih bolnikih z nezadostnim izboljšanjem lahko zdravnik odmerek postopoma še povečuje, do največjega odmerka 4 mg enkrat na dan. Po treh mesecih zdravljenja z zdravilom ADARTREL bo zdravnik ocenil uspešnost zdravljenja in glede na bolezenske znake ter vaše počutje odmerek zdravila prilagodil ali pa zdravljenje prekinil.

Ne pozabite jemati zdravila. Če se ne morete spomniti, kdaj in kako morate jemati zdravilo, za navodilo vprašajte svojega farmacevta.

Tudi če ne opazite izboljšanja, zdravila ne smete prenehati jemati, saj se učinek zdravila lahko opazi šele po nekaj tednih jemanja. Če menite, da je učinek zdravila ADARTREL premočan ali prešibak, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Ne jemljite večjega števila tablet, kot vam je svetoval vaš zdravnik.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila ADARTREL, kot bi smeli**

Pri posamezniku, ki je vzel prevelik odmerek zdravila ADARTREL se lahko pojavijo slabost ali občutek slabosti, omotica (ali vrtoglavica), zaspanost, utrujenost (duševna ali fizična izčrpanost), bolečine v trebuhu, omedlevica ali živčnost. Če ste vzeli večji odmerek zdravila ADARTREL kot bi smeli, ali če je kdo drug vzel vaše zdravilo, se o tem nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Pokažite jima škatlico vašega zdravila.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo ADARTREL**

Če ugotovite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila ADARTREL, ne vzemite dodatnega odmerka, da

bi tako nadoknadili pozabljene posamične odmerke.

Ko se spomnite, vzemite naslednji odmerek zdravila ADARTREL ob običajnem času. Če ste zdravilo ADARTREL pozabili jemati več kot nekaj dni, se o ponovnem pričetku jemanja zdravila ADARTREL posvetujte s svojim zdravnikom.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo ADARTREL**

Če se po prenehanju jemanja zdravila ADARTREL vaši bolezenski znaki poslabšajo, se morate posvetovati z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

#### **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo ADARTREL neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če opazite kateri koli neželeni učinek in ste zaradi njega zaskrbljeni, se posvetujte s svojim zdravnikom. Najpogostejši neželeni učinki zdravila ADARTREL se lahko pojavijo, ko se posamezni bolniki prvič pričnejo zdraviti z zdravilom in/ali pri povečevanju odmerka. Neželeni učinki so običajno blagi oziroma se lahko kmalu po pričetku jemanja ublažijo.

Najpogostejši neželeni učinki so:

- slabost ali občutek slabosti;
- omotica (ali občutek vrtoglavosti);
- zaspanost;
- utrujenost (duševna ali fizična izčrpanost);
- bolečine v trebuhu;
- omedlevica;
- živčnost.

Občasna neželena učinka sta zmedenost in halucinacije. Občasno lahko zdravilo ADARTREL povzroči tudi zmanjšanja krvnega tlaka, zaradi česar se lahko počutite omotični ali omedlite, še posebej ko vstanete iz sedečega ali ležečega položaja.

Med zdravljenjem z zdravilom ADARTREL se lahko vaši bolezenski znaki poslabšajo (npr. postanejo hujši, se pričnejo prej ali kmalu po končanem počitku, ali pa prizadenejo druge dele telesa, npr. roke). V tem primeru morate obiskati svojega zdravnika.

Če se po prenehanju zdravljenja z zdravilom ADARTREL bolezenski znaki poslabšajo, se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Zelo redko so poročali o spremenjenem delovanju jeter (nenormalnih rezultatih krvnih preiskav).

Zdravilo ADARTREL lahko povzroči prekomerno somnolenco (zaspanost) preko dneva, v zelo redkih primerih pa lahko bolniki tudi nenadoma, brez predhodnega očitnega občutka zaspanosti, zaspijo.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželene učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, čim prej obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ADARTREL**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila ADARTREL ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.



Shranjujte pri temperature do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Kaj vsebuje zdravilo ADARTREL

- Zdravilna učinkovina je ropinirol (v obliki klorida).
- Pomožne snovi so:
  - Jedro tablete: Monohidrat laktoze, mikrokristalna celuloza, natrijev premrežen karmelozat in magnezijev stearat.
  - Filmska obloga tablete: Hipromeloza, makrogol 400, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172) in indigotin (E132).

### Izgled zdravila ADARTREL in vsebina pakiranja

Zdravilo je na voljo v obliki rumenih, ovalnih filmsko obloženih tablet, ki so označene z "GS" na eni in "TES" na drugi strani. Vsaka škatla vsebuje 28 ali 84 tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec:

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
Francija  
tel +33 1 39 178000  
fax +33 1 39 179712

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Izdelovalec: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,  
Manor Royal, Crawley,  
West Sussex RH10 9QJ, Velika Britanija

**Navodilo je bilo odobreno**

## NAVODILO ZA UPORABO

### ADARTREL 1 mg filmsko obložene tablete Ropinirol (v obliki klorida)

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo ADARTREL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ADARTREL
3. Kako jemati zdravilo ADARTREL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ADARTREL
6. Dodatne informacije

## **1. KAJ JE ZDRAVILO ADARTREL IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Zdravilo ADARTREL spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo agonisti dopamina. Agonisti dopamina delujejo tako kot naravna substanca, ki se nahaja v možganih in jo imenujemo dopamin.

Zdravilo ADARTREL uporabljamo za zdravljenje bolezenskih znakov zmerne do hudega idiopatičnega sindroma nemirnih nog. Zmerno do hudo obliko sindroma nemirnih nog imajo običajno bolniki, ki imajo zaradi tega težave s spanjem ali pa čutijo hujše neugodje v nogah ali rokah.

Sindrom nemirnih nog je bolezensko stanje, za katerega je značilna nevzdržna potreba po premikanju nog in občasno tudi rok. Običajno ga spremljajo neprijetni občutki, kot so mravljinčenje, pekoča bolečina ali zbadanje. Ti občutki se pojavijo med obdobji počitka ali telesne neaktivnosti, npr. med sedenjem ali ležanjem, še posebej med spanjem, in se proti večeru ali ponoči poslabšajo. Bolnikom običajno edino olajšanje predstavlja hoja ali premikanje prizadete okončine, kar pogosto povzroči težave s spanjem (nespečnost).

Zdravilo ADARTREL olajša občutek neugodja in zmanjšuje potrebo po premikanju okončin in tako prispeva k boljšemu nočnemu počitku.

## **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO ADARTREL**

#### **Ne jemljite zdravila ADARTREL**

- če ste alergični na (preobčutljivi za) zdravilno učinkovino ropinirol ali katero koli drugo sestavino zdravila ADARTREL;
- če imate hujšo bolezen jeter;
- če imate hujšo bolezen ledvic.

Če o navedenem niste popolnoma prepričani, je zelo pomembno, da se posvetujete s svojim zdravnikom.

#### **Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila ADARTREL**

Preden začnete jemati zdravilo ADARTREL, morate svojemu zdravniku povedati:

- če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči;
- če dojite;
- če ne prenašate nekaterih sladkorjev (npr. laktoze);
- če imate bolezen jeter;
- če imate hujše težave s srcem;
- če imate hujše duševne težave.

V teh primerih mora zdravnik vaše zdravljenje skrbno nadzirati.

Med zdravljenjem z zdravilom ADARTREL bodite pri vožnji ali upravljanju vozil in strojev še posebej previdni. Če vas muči huda zaspanost ali če nenadoma zaspate, ne da bi bili pred tem zaspani, vozil in strojev ne smete voziti ali upravljati. Posvetovati se morate s svojim zdravnikom.

Če se med zdravljenjem bolezenski znaki poslabšajo, tekom dneva pojavijo prej oziroma pojavijo v kratkem po počitku, ali prizadenejo druge dele telesa, npr. roke, morate obiskati svojega zdravnika. Zdravnik bo morda odmerek zdravila ADARTREL, ki ga jemljete prilagodil.

### **Jemanje drugih zdravil**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Učinek zdravila ADARTREL lahko nekatera druga zdravila okrepijo ali oslabijo, oziroma lahko zdravilo ADARTREL okrepi ali oslabi učinek nekaterih drugih zdravil. Ta zdravila so predvsem:

- ciprofloksacin (antibiotik);
- enoksacin (antibiotik);
- fluvoksamin (zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju depresije);
- teofilin (zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju astme);
- nadomestno hormonsko zdravljanje;
- antipsihotiki in druga zdravila, ki zavirajo dopamin v možganih (npr. sulpirid ali metoklopramid).

Svojemu zdravniku povejte:

- če ste se že kdaj zdravili s katerim koli drugim zdravilom za zdravljenje sindroma nemirnih nog.
- če ste med zdravljenjem z zdravilom ADARTREL opustili kajenje ali pričeli z njim. Zdravnik bo morda moral odmerek zdravila prilagoditi.
- če vam zdravnik namerava predpisati katero koli zdravilo, mu povejte, da jemljete zdravilo ADARTREL.

### **Jemanje zdravila ADARTREL skupaj s hrano in pijačo**

Jemanje zdravila ADARTREL skupaj s hrano lahko zmanjša pojavnost ali občutek slabosti.

### **Nosečnost**

Uporabe zdravila ADARTREL med nosečnostjo ne priporočamo. Zdravilo ADARTREL se sme med nosečnostjo uporabljati le po skrbni presoji zdravnika o možnih koristih za mater in možnih tveganjih, ki jih zdravljenje predstavlja za nerojenega otroka. Če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči ali če nameravate zanositi, to nemudoma povejte svojemu zdravniku. Zdravnik vam bo svetoval, da zdravljenje s tem zdravilom prekinete.

### **Dojenje**

Zdravila ADARTREL med dojenjem ne smete jemati, saj lahko zdravilo ADARTREL vpliva na nastajanje in izločanje mleka. Če svojega otroka dojite ali ga nameravate dojiti, to nemudoma povejte svojemu zdravniku. Zdravnik vam bo svetoval, da zdravljenje s tem zdravilom prekinete.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

To zdravilo običajno ne vpliva na vsakdanje dejavnosti. Vendar pa lahko zdravilo ADARTREL povzroča zelo močno zaspanost (somnolenco), bolnik, ki se z njim zdravi, pa lahko tudi nenadoma zaspri. Če imate tovrstne neželene učinke ne smete, dokler le-ti ne minejo, voziti vozil ali opravljati

tistih del (npr. upravljanje strojev ali orodij), kjer bi se lahko zaradi zaspanosti ali nenadnega nastopa spanja huje ali celo smrtno poškodovali.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila ADARTREL**

Bolniki, ki ne prenašajo laktoze, morajo vedeti, da vsaka tableta ADARTREL vsebuje majhno količino laktoze. Če vam je zdravnik kdaj povedal, da določenih sladkorjev ne prenašate, se, preden prvič vzamete to zdravilo, posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Otroci**

Uporabe zdravila ADARTREL pri otrocih s sindromom nemirnih nog, mlajših od 18 let niso preučevali, zato se zdravilo ADARTREL bolnikom, mlajšim od 18 let običajno ne predpisuje.

## **3. KAKO JEMATI ZDRAVILO ADARTREL**

Pri jemanju zdravila ADARTREL natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravilo ADARTREL jemljite enkrat na dan, vsak dan približno ob istem času. Zdravilo ADARTREL se običajno jemlje neposredno pred spanjem, vendar pa ga lahko vzamete do 3 ure pred načrtovanim nočnim počitkom.

Tableto (tablete) ADARTREL pogoltnite celo (cele) skupaj z vodo. Zdravilo ADARTREL lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. Jemanje zdravila ADARTREL skupaj s hrano lahko zmanjša pojavnost siljenja na bruhanje (občutka slabosti), ki je lahko eden od neželenih učinkov zdravila ADARTREL. Tablete (tablet) ne smete žvečiti.

Natančen odmerek zdravila ADARTREL, ki ga jemljejo bolniki, je lahko različen. Zdravnik vam bo predpisal odmerek, ki ga boste morali jemati vsak dan. Zdravnikova navodila morate natančno upoštevati. Ko boste prvič pričeli z jemanjem zdravila ADARTREL, boste postopoma jemali večji odmerek.

Začetni odmerek je 0,25 mg enkrat na dan. Po prvih dveh dneh zdravljenja bo vaš zdravnik odmerek verjetno povečal na 0,5 mg enkrat na dan. Tolikšen odmerek boste jemali v preostanku prvega tedna zdravljenja. V naslednjih treh tednih lahko zdravnik odmerek povečuje po 0,5 mg na teden, do doseženega odmerka 2 mg enkrat na dan. Pri posameznih bolnikih z nezadostnim izboljšanjem lahko zdravnik odmerek postopoma še povečuje, do največjega odmerka 4 mg enkrat na dan. Po treh mesecih zdravljenja z zdravilom ADARTREL bo zdravnik ocenil uspešnost zdravljenja in glede na bolezenske znake ter vaše počutje odmerek zdravila prilagodil ali pa zdravljenje prekinil.

Ne pozabite jemati zdravila. Če se ne morete spomniti, kdaj in kako morate jemati zdravilo, za navodilo vprašajte svojega farmacevta.

Tudi če ne opazite izboljšanja, zdravila ne smete prenehati jemati, saj se učinek zdravila lahko opazi šele po nekaj tednih jemanja. Če menite, da je učinek zdravila ADARTREL premočan ali prešibak, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Ne jemljite večjega števila tablet, kot vam je svetoval vaš zdravnik.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila ADARTREL, kot bi smeli**

Pri posamezniku, ki je vzel prevelik odmerek zdravila ADARTREL se lahko pojavijo slabost ali občutek slabosti, omotica (ali vrtoglavica), zaspanost, utrujenost (duševna ali fizična izčrpanost), bolečine v trebuhu, omedlevica ali živčnost. Če ste vzeli večji odmerek zdravila ADARTREL kot bi smeli, ali če je kdo drug vzel vaše zdravilo, se o tem nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Pokažite jima škatlico vašega zdravila.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo ADARTREL**

Če ugotovite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila ADARTREL, ne vzemite dodatnega odmerka, da bi tako nadoknadili pozabljene posamične odmerke.

Ko se spomnite, vzemite naslednji odmerek zdravila ADARTREL ob običajnem času. Če ste zdravilo ADARTREL pozabili jemati več kot nekaj dni, se o ponovnem pričetku jemanja zdravila ADARTREL posvetujte s svojim zdravnikom.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo ADARTREL**

Če se po prenehanju jemanja zdravila ADARTREL vaši bolezenski znaki poslabšajo, se morate posvetovati z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

#### **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo ADARTREL neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če opazite kateri koli neželeni učinek in ste zaradi njega zaskrbljeni, se posvetujte s svojim zdravnikom. Najpogostejši neželeni učinki zdravila ADARTREL se lahko pojavijo, ko se posamezni bolniki prvič pričnejo zdraviti z zdravilom in/ali pri povečevanju odmerka. Neželeni učinki so običajno blagi oziroma se lahko kmalu po pričetku jemanja ublažijo.

Najpogostejši neželeni učinki so:

- slabost ali občutek slabosti;
- omotica (ali občutek vrtoglavosti);
- zaspanost;
- utrujenost (duševna ali fizična izčrpanost);
- bolečine v trebuhu;
- omedlevica;
- živčnost.

Občasna neželena učinka sta zmedenost in halucinacije. Občasno lahko zdravilo ADARTREL povzroči tudi zmanjšanja krvnega tlaka, zaradi česar se lahko počutite omotični ali omedlite, še posebej ko vstanete iz sedečega ali ležečega položaja.

Med zdravljenjem z zdravilom ADARTREL se lahko vaši bolezenski znaki poslabšajo (npr. postanejo hujši, se pričnejo prej ali kmalu po končanem počitku, ali pa prizadenejo druge dele telesa, npr. roke). V tem primeru morate obiskati svojega zdravnika.

Če se po prenehanju zdravljenja z zdravilom ADARTREL bolezenski znaki poslabšajo, se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Zelo redko so poročali o spremenjenem delovanju jeter (nenormalnih rezultatih krvnih preiskav).

Zdravilo ADARTREL lahko povzroči prekomerno somnolenco (zaspanost) preko dneva, v zelo redkih primerih pa lahko bolniki tudi nenadoma, brez predhodnega očitnega občutka zaspanosti, zaspijo.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželene učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, čim prej obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ADARTREL**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila ADARTREL ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Shranjujte pri temperature do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. DODATNE INFORMACIJE

### Kaj vsebuje zdravilo ADARTREL

- Zdravilna učinkovina je ropinirol (v obliki klorida).
- Pomožne snovi so:
  - Jedro tablete: Monohidrat laktoze, mikrokristalna celuloza, natrijev premrežen karmelozat in magnezijev stearat.
  - Filmska obloga tablete: Hipromeloza, makrogol 400, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in indigotin (E132).

### Izgled zdravila ADARTREL in vsebina pakiranja

Zdravilo je na voljo v obliki zelenih, ovalnih filmsko obloženih tablet, ki so označene z "GS" na eni in "SJG" na drugi strani. Vsaka škatla vsebuje 28 ali 84 tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
Francija  
tel +33 1 39 178000

fax +33 1 39 179712

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Izdelovalec: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,  
Manor Royal, Crawley,  
West Sussex RH10 9QJ, Velika Britanija

**Navodilo je bilo odobreno**

## NAVODILO ZA UPORABO

### ADARTREL 2 mg filmsko obložene tablete Ropinirol (v obliki klorida)

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **Navodilo vsebuje:**

1. Kaj je zdravilo ADARTREL in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo ADARTREL
3. Kako jemati zdravilo ADARTREL
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila ADARTREL
6. Dodatne informacije

## **1. KAJ JE ZDRAVILO ADARTREL IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO**

Zdravilo ADARTREL spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo agonisti dopamina. Agonisti dopamina delujejo tako kot naravna substanca, ki se nahaja v možganih in jo imenujemo dopamin.

Zdravilo ADARTREL uporabljamo za zdravljenje bolezenskih znakov zmernega do hudega idiopatičnega sindroma nemirnih nog. Zmerno do hudo obliko sindroma nemirnih nog imajo običajno bolniki, ki imajo zaradi tega težave s spanjem ali pa čutijo hujše neugodje v nogah ali rokah.

Sindrom nemirnih nog je bolezensko stanje, za katerega je značilna nevzdržna potreba po premikanju nog in občasno tudi rok. Običajno ga spremljajo neprijetni občutki, kot so mravljinčenje, pekoča bolečina ali zbadanje. Ti občutki se pojavijo med obdobji počitka ali telesne neaktivnosti, npr. med sedenjem ali ležanjem, še posebej med spanjem, in se proti večeru ali ponoči poslabšajo. Bolnikom običajno edino olajšanje predstavlja hoja ali premikanje prizadete okončine, kar pogosto povzroči težave s spanjem (nespečnost).

Zdravilo ADARTREL olajša občutek neugodja in zmanjšuje potrebo po premikanju okončin in tako prispeva k boljšemu nočnemu počitku.

## **2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO ADARTREL**

#### **Ne jemljite zdravila ADARTREL**

- če ste alergični na (preobčutljivi za) zdravilno učinkovino ropinirol ali katero koli drugo sestavino zdravila ADARTREL;
- če imate hujšo bolezen jeter;
- če imate hujšo bolezen ledvic.

Če o navedenem niste popolnoma prepričani, je zelo pomembno, da se posvetujete s svojim zdravnikom.

#### **Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila ADARTREL**

Preden začnete jemati zdravilo ADARTREL, morate svojemu zdravniku povedati:

- če ste noseči ali mislite, da bi lahko bili noseči;
- če dojite;
- če ne prenašate nekaterih sladkorjev (npr. laktoze);
- če imate bolezen jeter;
- če imate hujše težave s srcem;
- če imate hujše duševne težave.

V teh primerih mora zdravnik vaše zdravljenje skrbno nadzirati.

Med zdravljenjem z zdravilom ADARTREL bodite pri vožnji ali upravljanju vozil in strojev še posebej previdni. Če vas muči huda zaspanost ali če nenadoma zaspate, ne da bi bili pred tem zaspani, vozil in strojev ne smete voziti ali upravljati. Posvetovati se morate s svojim zdravnikom.

Če se med zdravljenjem bolezenski znaki poslabšajo, tekom dneva pojavijo prej oziroma pojavijo v kratkem po počitku, ali prizadenejo druge dele telesa, npr. roke, morate obiskati svojega zdravnika. Zdravnik bo morda odmerek zdravila ADARTREL, ki ga jemljete prilagodil.

### **Jemanje drugih zdravil**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta. Učinek zdravila ADARTREL lahko nekatera druga zdravila okrepijo ali oslabijo, oziroma lahko zdravilo ADARTREL okrepi ali oslabi učinek nekaterih drugih zdravil. Ta zdravila so predvsem:

- ciprofloksacin (antibiotik);
- enoksacin (antibiotik);
- fluvoksamin (zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju depresije);
- teofilin (zdravilo, ki ga uporabljamo pri zdravljenju astme);
- nadomestno hormonsko zdravljanje;
- antipsihotiki in druga zdravila, ki zavirajo dopamin v možganih (npr. sulpirid ali metoklopramid).

Svojemu zdravniku povejte:

- če ste se že kdaj zdravili s katerim koli drugim zdravilom za zdravljenje sindroma nemirnih nog.
- če ste med zdravljenjem z zdravilom ADARTREL opustili kajenje ali pričeli z njim. Zdravnik bo morda moral odmerek zdravila prilagoditi.
- če vam zdravnik namerava predpisati katero koli zdravilo, mu povejte, da jemljete zdravilo ADARTREL.

### **Jemanje zdravila ADARTREL skupaj s hrano in pijačo**

Jemanje zdravila ADARTREL skupaj s hrano lahko zmanjša pojavnost ali občutek slabosti.

### **Nosečnost**

Uporabe zdravila ADARTREL med nosečnostjo ne priporočamo. Zdravilo ADARTREL se sme med nosečnostjo uporabljati le po skrbni presoji zdravnika o možnih koristih za mater in možnih tveganjih, ki jih zdravljenje predstavlja za nerojenega otroka. Če ste noseči, če mislite, da bi lahko bili noseči ali če nameravate zanositi, to nemudoma povejte svojemu zdravniku. Zdravnik vam bo svetoval, da zdravljenje s tem zdravilom prekinete.

### **Dojenje**

Zdravila ADARTREL med dojenjem ne smete jemati, saj lahko zdravilo ADARTREL vpliva na nastajanje in izločanje mleka. Če svojega otroka dojite ali ga nameravate dojiti, to nemudoma povejte svojemu zdravniku. Zdravnik vam bo svetoval, da zdravljenje s tem zdravilom prekinete.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

To zdravilo običajno ne vpliva na vsakdanje dejavnosti. Vendar pa lahko zdravilo ADARTREL povzroča zelo močno zaspanost (somnolenco), bolnik, ki se z njim zdravi, pa lahko tudi nenadoma zaspi. Če imate tovrstne neželene učinke ne smete, dokler le-ti ne minejo, voziti vozil ali opravljati tistih del (npr. upravljanje strojev ali orodij), kjer bi se lahko zaradi zaspanosti ali nenadnega nastopa



spanja huje ali celo smrtno poškodovali.

### **Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila ADARTREL**

Bolniki, ki ne prenašajo laktoze, morajo vedeti, da vsaka tableta ADARTREL vsebuje majhno količino laktoze. Če vam je zdravnik kdaj povedal, da določenih sladkorjev ne prenašate, se, preden prvič vzamete to zdravilo, posvetujte s svojim zdravnikom.

### **Otroci**

Uporabe zdravila ADARTREL pri otrocih s sindromom nemirnih nog, mlajših od 18 let niso preučevali, zato se zdravilo ADARTREL bolnikom, mlajšim od 18 let običajno ne predpisuje.

## **3. KAKO JEMATI ZDRAVILO ADARTREL**

Pri jemanju zdravila ADARTREL natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

Zdravilo ADARTREL jemljite enkrat na dan, vsak dan približno ob istem času. Zdravilo ADARTREL se običajno jemlje neposredno pred spanjem, vendar pa ga lahko vzamete do 3 ure pred načrtovanim nočnim počitkom.

Tableto (tablete) ADARTREL pogoltnite celo (cele) skupaj z vodo. Zdravilo ADARTREL lahko jemljete skupaj s hrano ali brez nje. Jemanje zdravila ADARTREL skupaj s hrano lahko zmanjša pojavnost siljenja na bruhanje (občutka slabosti), ki je lahko eden od neželenih učinkov zdravila ADARTREL. Tablete (tablet) ne smete žvečiti.

Natančen odmerek zdravila ADARTREL, ki ga jemljejo bolniki, je lahko različen. Zdravnik vam bo predpisal odmerek, ki ga boste morali jemati vsak dan. Zdravnikova navodila morate natančno upoštevati. Ko boste prvič pričeli z jemanjem zdravila ADARTREL, boste postopoma jemali večji odmerek.

Začetni odmerek je 0,25 mg enkrat na dan. Po prvih dveh dneh zdravljenja bo vaš zdravnik odmerek verjetno povečal na 0,5 mg enkrat na dan. Tolikšen odmerek boste jemali v preostanku prvega tedna zdravljenja. V naslednjih treh tednih lahko zdravnik odmerek povečuje po 0,5 mg na teden, do doseženega odmerka 2 mg enkrat na dan. Pri posameznih bolnikih z nezadostnim izboljšanjem lahko zdravnik odmerek postopoma še povečuje, do največjega odmerka 4 mg enkrat na dan. Po treh mesecih zdravljenja z zdravilom ADARTREL bo zdravnik ocenil uspešnost zdravljenja in glede na bolezenske znake ter vaše počutje odmerek zdravila prilagodil ali pa zdravljenje prekinil.

Ne pozabite jemati zdravila. Če se ne morete spomniti, kdaj in kako morate jemati zdravilo, za navodilo vprašajte svojega farmacevta.

Tudi če ne opazite izboljšanja, zdravila ne smete prenehati jemati, saj se učinek zdravila lahko opazi šele po nekaj tednih jemanja. Če menite, da je učinek zdravila ADARTREL premočan ali prešibak, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom. Ne jemljite večjega števila tablet, kot vam je svetoval vaš zdravnik.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila ADARTREL, kot bi smeli**

Pri posamezniku, ki je vzel prevelik odmerek zdravila ADARTREL se lahko pojavijo slabost ali občutek slabosti, omotica (ali vrtoglavica), zaspanost, utrujenost (duševna ali fizična izčrpanost), bolečine v trebuhu, omedlevica ali živčnost. Če ste vzeli večji odmerek zdravila ADARTREL kot bi smeli, ali če je kdo drug vzel vaše zdravilo, se o tem nemudoma posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Pokažite jima škatlico vašega zdravila.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo ADARTREL**

Če ugotovite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila ADARTREL, ne vzemite dodatnega odmerka, da

bi tako nadoknadili pozabljene posamične odmerke.

Ko se spomnite, vzemite naslednji odmerek zdravila ADARTREL ob običajnem času. Če ste zdravilo ADARTREL pozabili jemati več kot nekaj dni, se o ponovnem pričetku jemanja zdravila ADARTREL posvetujte s svojim zdravnikom.

#### **Če ste prenehali jemati zdravilo ADARTREL**

Če se po prenehanju jemanja zdravila ADARTREL vaši bolezenski znaki poslabšajo, se morate posvetovati z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

#### **4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo ADARTREL neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če opazite kateri koli neželeni učinek in ste zaradi njega zaskrbljeni, se posvetujte s svojim zdravnikom. Najpogostejši neželeni učinki zdravila ADARTREL se lahko pojavijo, ko se posamezni bolniki prvič pričnejo zdraviti z zdravilom in/ali pri povečevanju odmerka. Neželeni učinki so običajno blagi oziroma se lahko kmalu po pričetku jemanja ublažijo.

Najpogostejši neželeni učinki so:

- slabost ali občutek slabosti;
- omotica (ali občutek vrtoglavosti);
- zaspanost;
- utrujenost (duševna ali fizična izčrpanost);
- bolečine v trebuhu;
- omedlevica;
- živčnost.

Občasna neželena učinka sta zmedenost in halucinacije. Občasno lahko zdravilo ADARTREL povzroči tudi zmanjšanja krvnega tlaka, zaradi česar se lahko počutite omotični ali omedlite, še posebej ko vstanete iz sedečega ali ležečega položaja.

Med zdravljenjem z zdravilom ADARTREL se lahko vaši bolezenski znaki poslabšajo (npr. postanejo hujši, se pričnejo prej ali kmalu po končanem počitku, ali pa prizadenejo druge dele telesa, npr. roke). V tem primeru morate obiskati svojega zdravnika.

Če se po prenehanju zdravljenja z zdravilom ADARTREL bolezenski znaki poslabšajo, se morate posvetovati s svojim zdravnikom.

Zelo redko so poročali o spremenjenem delovanju jeter (nenormalnih rezultatih krvnih preiskav).

Zdravilo ADARTREL lahko povzroči prekomerno somnolenco (zaspanost) preko dneva, v zelo redkih primerih pa lahko bolniki tudi nenadoma, brez predhodnega očitnega občutka zaspanosti, zaspijo.

Če kateri koli neželeni učinek postane resen ali če opazite kateri koli neželene učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, čim prej obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

#### **5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA ADARTREL**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila ADARTREL ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli.

Shranjujte pri temperature do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. DODATNE INFORMACIJE**

### **Kaj vsebuje zdravilo ADARTREL**

- Zdravilna učinkovina je ropinirol (v obliki klorida).
- Pomožne snovi so:
  - Jedro tablete: Monohidrat laktoze, mikrokristalna celuloza, natrijev premrežen karmelozat in magnezijev stearat.
  - Filmska obloga tablete: Hipromeloza, makrogol 400, titanov dioksid (E171), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).

### **Izgled zdravila ADARTREL in vsebina pakiranja**

Zdravilo je na voljo v obliki rožnatih, ovalnih filmsko obloženih tablet, ki so označene z "GS" na eni in "GYG" na drugi strani. Vsaka škatla vsebuje 28 ali 84 tablet. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
Francija  
tel +33 1 39 178000

fax +33 1 39 179712

[Glejte Dodatek I - Izpolni država članica]

Izdelovalec: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,  
Manor Royal, Crawley,  
West Sussex RH10 9QJ, Velika Britanija

**Navodilo je bilo odobreno**

**DODATEK IV**  
**POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pogoji, ki se smatrajo nujni za varno in učinkovito uporabo ropinirola so naslednja zaveza predlagatelja na zahtevo CHMP, da bo po pridobitvi dovoljenja za promet referenčni državi članici predal v spodaj navedenih rokih naslednje:

Področje	Opis:	Do datuma
<i>Modul 5 – Klinični del</i>		
Klinični del	<p>Predati končno poročilo o opravljeni klinični študiji (ROR104836), “26-tedenska, randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija paralelnih skupin o vrednotenju varnosti in učinkovitosti ropinirola in nadaljnje vrednotenje pojavnosti avgmentacije in rebounda v nadaljnjih 40 tednih podaljšanega zdravljenja pri osebah z zmerno do hudo obliko sindroma nemirnih nog.”</p> <p>Študija se bo predvidoma pričela <b>februarja 2006</b>.</p> <p>Vključevanje bolnikov bo predvidoma trajalo <b>18 mesecev</b>.</p> <p>Zaključno poročilo o študiji bo <b>na voljo 6 mesecev</b> po zadnjem obisku zadnjega bolnika.</p> <p>GlaxoSmithKline pričakuje, da bo zaključno poročilo o študiji predal do</p>	<b>julij 2009</b>