

## **BILAG I**

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,  
INDGIVELSESVej, ANSØGER, INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I  
MEDLEMSSTATERNE**

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Østrig		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Østrig		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Østrig		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Østrig		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Belgien		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Belgien		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Belgien		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Belgien		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Cypern		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Cypern		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Cypern		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Cypern		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Den Tjekkiske Republik		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Den Tjekkiske Republik		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Den Tjekkiske Republik		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Den Tjekkiske Republik		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Danmark		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Danmark		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Danmark		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Danmark		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Estland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Estland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Estland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Estland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Finland		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France GlaxoSmithKline Oy, ADARTREL Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi		0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Finland		GlaxoSmithKline Oy, ADARTREL Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi		0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Finland		GlaxoSmithKline Oy, ADARTREL Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi		1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Finland		GlaxoSmithKline Oy, ADARTREL Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi		2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Frankrig	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163		ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Frankrig	Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Tyskland		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Tyskland		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Tyskland		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Tyskland		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Grækenland		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Grækenland		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Grækenland		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Grækenland		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Ungarn		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Ungarn		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Ungarn		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Ungarn		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Island		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Island		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Island		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
		Marly-le-Roi Cedex, France				
Island		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Irland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Irland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Irland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Irland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse



<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Italien		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Italien		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Letland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Letland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Letland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Letland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Litauen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Litauen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Litauen		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Litauen		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Luxembourg		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Luxembourg		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Luxembourg		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Luxembourg		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Malta		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Nederlandene		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Nederlandene		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Nederlandene		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Nederlandene		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Norge		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Norge		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Norge		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Norge		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Polen		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Polen		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Polen		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Polen		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Portugal		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Portugal		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Portugal		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Portugal		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovakiet		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovakiet		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Slovakiet		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovakiet		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovenien		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovenien		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovenien		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Slovenien		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Spanien		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Spanien		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France				

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Spanien		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Spanien		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Sverige		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Sverige		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Sverige		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Sverige		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse

<b>Medlemsstat</b>	<b><u>Indehaver af markedsføringstill delse</u></b>	<b><u>Ansøger</u></b>	<b><u>Særnavn</u></b>	<b><u>Styrker</u></b>	<b><u>Lægemiddelform</u></b>	<b><u>Indgivelses vej</u></b>
Det Forenede Kongerige		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse



## **BILAG II**

**FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF  
PRODUKTRESUMEER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDLER FREMLAGT AF EMEA**

## FAGLIGE KONKLUSIONER

### SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF ADARTREL (se bilag I)

Der blev udstedt en markedsføringstilladelse for Ropirinol af Frankrig den 30. juni 2004. Inden afslutningen af den gensidige anerkendelses-procedure indbragte Spanien og Nederlandene en sag for EMEA ud fra den betragtning, at dette lægemiddel muligvis udgør en risiko for folkesundheden, eftersom sikkerhed og virkning for ropinirol til langtidsbehandling af Restless Legs Syndrome (RLS) efter deres opfattelse ikke er påvist.

De spørgsmål, der blev drøftet, vedrørte oplysninger om virkning i de kliniske undersøgelser, navnlig hos andelen af patienter med en funktionel påvirkning samt langtidsvirkningen, sikkerheden og benefit/risk-forholdet.

Markedsføringsindehaveren har defineret svær idiopatisk RSL som en tilstand hos patienter, der har opnået et scoringsresultat ved baseline på 24 point eller mere på den internationale RLS-graderingsskala (IRLS). CHMP er imidlertid af den opfattelse, at denne patientpopulations tilstand bør defineres som moderat til svær idiopatisk RSL.

Tolerabilitetsprofilen for ropinirol skal i denne patientpopulation ifølge dokumentationen analyseres på baggrund af den fysiske tilstand, som i væsentlig grad påvirker patienternes livskvalitet, hvilket navnlig skyldes, at RLS-patienter lider af kronisk søvnløshed. På denne baggrund viser de kliniske undersøgelsesdata om sikkerhed, at ropinirol har en acceptabel tolerabilitet og sikkerhedsprofil hos RSL-patienter over det relevante dosisområde 0,25- 4mg/dag. Bivirkninger som kvalme, svimmelhed, søvntræng og opkastning forekom hyppigere ved behandling med ropinirol end med placebo, men bivirkningerne hos størstedelen af patienterne var af mild til moderat sværhedsgrad. Disse bivirkninger blev generelt først indberettet i løbet af de første to uger af behandlingen, og seponeringsraten for behandling med ropinirol var lav og svarede til den for behandling med placebo. Arten af disse bivirkninger er i overensstemmelse med den etablerede sikkerhedsprofil for ropinirol og lægemiddelklassen af dopaminagonister. Der er blevet fremlagt en indgående vurdering af de mest almindelige bivirkninger i målgruppen (scoringsresultat ved baseline på 24-40 point). De bivirkninger, der er specifikke for RLS-patienter, såsom augmentation og reboundeffekter, er blevet drøftet.

Analysen af alvorlige bivirkninger var normal i den overordnede gruppe af patienter, der var tilmeldt de kliniske undersøgelser af ropinirol.

Markedsføringsindehaveren har for nylig foretaget en undersøgelse af ropinirols effekt på den kardiale overledning. Der blev ingen klinisk signifikant effekt observeret på QT-intervallet.

Oplysningerne fra det kliniske undersøgelsesprogram for ropinirol, som omfatter undersøgelser af behandling med ropinirol af en varighed på op til 52 uger, er tilfredsstillende for så vidt angår den kliniske betydning af mulige indberettede tilfælde af augmentation. Den dokumenterede indberetningsfrekvens for augmentation i forbindelse med dopaminagonister, herunder ropinirol, er generelt lavere end for levodopa. Det er imidlertid meget vigtigt, at hovedparten af tilfældene af augmentation i forbindelse med ropinirol var af begrænset klinisk betydning, eftersom patienterne generelt fortsatte med ropinirol-behandling uden seponering, og i hovedparten af tilfældene øgede forskerne ikke doseringen af ropinirol som følge af augmentationen.

Et rebound-fænomen efter ropinirolbehandlingens ophør (rebound ved slutningen af behandlingen) kan ikke udelukkes. I kliniske undersøgelser var det samlede gennemsnitlige scoringsresultat på den internationale RLS-graderingsskala 7-10 dage efter behandlingsophør højere hos patienter behandlet med ropinirol end hos patienter behandlet med placebo. Sværhedsgraden af symptomer efter ophør af behandling lå generelt ikke over baseline-vurderingen hos patienter behandlet med ropinirol.

Markedsføringsindehaveren indvilligede i at indføje en ændring i produktresuméets afsnit 4.2 og 5.1 med henblik på at præcisere, at ropinirol er indiceret til behandling af moderat til svær idiopatisk Restless Legs Syndrome.

Markedsføringsindehaveren indvilligede i at ændre afsnit 5.1 med henblik på at præcisere, at patienter behandlet med ropinirol havde et højere scoringsresultat på den internationale RLS-graderingsskala end patienter behandlet med placebo ved den opfølgende vurdering.

I den moderate til svære RLS-population ses fordelene ved behandling med ropinirol i alle resultater - målt på en ensartet måde. Selvom sikkerhedsprofilen er forbundet med ubehagelige bivirkninger såsom kvalme og opkastning, forekommer disse hovedsageligt tidligt i behandlingen og anses for at være håndterbare. Benefit/risk-forholdet for den moderate til svære RLS, som defineret i produktresuméet, anses for at være gunstigt.

CHMP har derfor anbefalet, at der ikke fremsættes indsigelser mod udstedelse af en markedsføringstilladelse for Adartel til symptomatisk behandling af moderat til svær idiopatisk Restless Legs Syndrome. Denne markedsføringstilladelse udstedes, forudsat at en række vigtige betingelser til sikring af en sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet er opfyldt. Der skal gennemføres en langsigtet, dobbeltblind, placebokontrolleret undersøgelse som en del af forpligtelserne efter markedsføring (se bilag IV). Det ændrede produktresumé vedtages af CHMP.

## **BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉET**

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med indbringelsen af sagen var at påvise sikkerhed og virkning ved langtidsbehandling af Restless Legs Syndrome med ropinirol,
- på grundlag af den forelagte dokumentation og den faglige drøftelse i udvalget ændres det af ansøgeren foreslåede produktresumé som angivet i bilag III.

### **BILAG III**

#### **PRODUKTRESUME, MÆRKNING PÅ EMBALLAGE OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. PRODUKTRESUME**

## 1 LÆGEMIDLETS NAVN

Adartrel 0,25 mg filmovertrukne tabletter

## 2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,25 mg af ropinirol (som hydrochlorid).

Hjælpestof(fer):

Lactose

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3 LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Hvid oval tablet mærket "GS" på den ene side og "MLE" på den anden.

## 4 KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Adartrel er indiceret til symptomatisk behandling af moderat til svær idiopatisk Restless Legs Syndrome (RLS) (se afsnit 5.1).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Oral anvendelse.

#### Voksne

Individuel dosistitrering anbefales i henhold til effekt og tolerans. Ropinirol bør tages lige før sengetid, men kan tages op til tre timer før. Ropinirol kan tages sammen med mad for at forbedre gastrointestinal tolerance.

#### Behandlingsinitiering (uge 1)

Den anbefalede initiale dosis er 0,25 mg en gang dagligt i 2 dage (administreret som nævnt ovenfor). Hvis denne dosis er veltolereret, øges dosis til 0,5 mg en gang dagligt resten af ugen.

#### Behandlingsregime (uge 2 og fremefter)

Efter behandlingsinitiering øges daglig dosis indtil optimal terapeutisk respons opnås. Middeldosis i kliniske forsøg var 2 mg en gang daglig for patienter med moderat til svær Restless Legs Syndrome.

Dosis kan evt. øges til 1 mg en gang daglig i uge 2. Dosis kan derefter øges med 0,5 mg om ugen over de næste 2 uger til en dosis på 2 mg en gang daglig. Til nogle patienter kan dosis øges gradvist op til maksimalt 4 mg en gang daglig for at opnå optimal forbedring. I kliniske forsøg blev dosis øget med 0,5 mg hver uge op til 3 mg en gang daglig og derefter med 1 mg op til den maksimalt anbefalede dosis på 4 mg en gang daglig som vist i tabel 1.

Doser over 4 mg en gang daglig er ikke undersøgt i Restless Legs Syndrome patienter.

**Tabel 1: Dosistitrering**

4.2.1.1 Uge	2	3	4	5*	6*	7*
4.2.1.2 Dosis(mg) en gang daglig	1	1,5	2	2,5	3	4

\* For at opnå optimal bedring i nogle patienter

Patientens respons på ropinirol bør evalueres efter 3 måneders behandling (se afsnit 5.1). På dette tidspunkt bør dosis og behovet for fortsat behandling overvejes. Hvis behandlingen afbrydes i mere end et par dage bør re-initiering ske med dosistitrering som beskrevet ovenfor.

### **Børn og unge**

Adartrel er ikke anbefalet til brug hos børn under 18 år p.g.a. mangel på data vedrørende sikkerhed og effekt.

### **Ældre**

Ropiniroleclearance er nedsat hos patienter over 65 år. Dosisforøgelse bør være gradvis og titreres mod det symptomatiske respons.

### **Nedsat nyrefunktion**

Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mellem 30 og 50 ml/min) er dosisjustering ikke nødvendig.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Svær nedsat leverfunktion.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ropinirol bør ikke bruges til behandling af neuroleptisk akathisia og tasikinesia (neuroleptisk induceret ufrivillig trang til at gå), eller sekundær Restless Legs Syndrome (for eksempel forårsaget af nyresvigt, jernmangel eller graviditet).

Ved behandling med ropinirol er observeret paradoksalt forværring af Restless Legs Syndrome, hvor symptomerne begynder tidligere på dagen end forventet (augmentation) og symptomerne vender tilbage tidligt på morgenen (rebound effekt). Hvis dette sker, skal behandlingen vurderes og dosisjustering eller seponering må overvejes.

Ved Parkinsons sygdom er ropinirol – ikke almindeligt - sat i forbindelse med somnolens og episoder, hvor patienten pludseligt falder i søvn (se sektion 4.8), men ved Restless Legs Syndrome er dette fænomen meget sjældent. Patienterne skal imidlertid informeres om dette fænomen, og de bør rådes til at være forsigtige, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, mens de er i behandling med Ropinirol. Patienter, der har oplevet somnolens og/eller episoder, hvor de pludseligt falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør desuden overvejes.

Patienter med svære psykotiske lidelser bør kun behandles med dopaminagonister, såfremt potentielle fordele opvejer risici.

Ropinirol skal gives med forsigtighed til patienter med moderat leversvigt. Bivirkninger skal følges nøje.

Da tabletterne indeholder laktose, bør produktet ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose / galactose malabsorption.

På grund af risiko for hypotension, bør patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom (specielt hjerteinsufficiens) behandles med forsigtighed.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ropinirol metaboliseres fortrinsvis af cytochrom P450 isoenzymet CYP1A2. Et farmakokinetisk studie (med en dosis på 2 mg ropinirol 3 gange daglig) viste, at ciprofloxacin øgede C<sub>max</sub> og AUC for ropinirol med henholdsvis 60% og 84% med en potentiel risiko for bivirkninger. Hos patienter, der allerede får

ropinirol, kan det derfor være nødvendigt at justere dosis af ropinirol, når lægemidler der vides at hæmme CYP1A2, f.eks. ciprofloxacin, enoxacin eller fluvoxamin introduceres eller seponeres.

En farmakokinetisk interaktionsundersøgelse mellem ropinirol (med en dosis på 2 mg 3 gange daglig) og theofyllin, som repræsenterer for et CYP1A2-substrat, viste ingen ændringer i farmakokinetikken af hverken ropinirol eller theofyllin. Derfor forventes det ikke at ropinirol vil udkonkurrere metabolismen af andre lægemidler som metaboliseres af CYP1A2.

Baseret på in-vitro data, har ropinirol kun lille potentiale for hæmning af cytochrom P450 ved terapeutiske doser. Derfor er det usandsynligt, at ropinirol vil påvirke andre lægemidlers farmakokinetik via en cytochrom P450 mekanisme.

Rygning vides at inducere CYP1A2 metabolisme. Hvis patienter holder op eller starter på at ryge under behandling med ropinirol, kan dosisjustering være nødvendig.

Forøgede plasmakoncentrationer af ropinirol er blevet observeret hos patienter behandlet med HRT (Hormone Replacement Therapy). Hos patienter i HRT-behandling, kan behandling med ropinirol initieres på normal vis. Imidlertid kan det blive nødvendigt at justere ropinirol dosis i overensstemmelse med klinisk respons, såfremt HRT ophører eller introduceres under behandling med ropinirol.

Ingen farmakokinetisk interaktion er observeret mellem ropinirol og domperidon (som bruges til behandling af kvalme og opkastning), som ville nødvendiggøre dosisjustering af et af lægemidlerne. Domperidon antagoniserer perifert den dopaminerge virkning af ropinirol og passerer ikke blod-hjernebarrieren, hvorfor det anvendes som antiemetikum hos patienter behandlet med centralt virkende dopaminagonister.

Neuroleptika og andre centralt aktive dopaminantagonister, som for eksempel sulpirid eller metoklopramid, kan formindske effektiviteten af ropinirol. Derfor bør samtidig brug af disse lægemidler og ropinirol undgås.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af ropinirol til gravide er ringe.

Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Ropinirol bør kun anvendes på tvingende indikation.

Ropinirol bør ikke anvendes i ammeperioden.

Ropinirol kan hæmme amning.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Patienter i behandling med ropinirol og som har oplevet somnolens og/eller episoder med pludselig falden i søvn, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj og undgå at deltage i aktiviteter (f.eks. betjening af maskiner), hvor nedsat opmærksomhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare. Dette gælder så længe disse bivirkninger optræder (se også afsnit 4.4).

#### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne nedenfor er delt op i organklasser og hyppighed. Hyppigheden fra kliniske undersøgelser er bestemt som incidens i forhold til placebo og er klassificeret som: meget almindelig (>1/10) eller almindelig (>1/100 og <1/10) eller ikke almindelig (>1/1000 og <1/100).

Indenfor hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens skal bivirkningerne opstilles efter hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige skal anføres først.

#### **Brug af ropinirol mod Restless Legs Syndrome**

I kliniske undersøgelser vedrørende RLS var den mest almindelige bivirkning kvalme (cirka 30% af patienterne). Bivirkningerne var milde til moderate og forbigående eller kom ved øgning af dosis. Få patienter gik ud af de kliniske undersøgelser på grund af bivirkninger.



I tabel 2 er listet de bivirkninger der er rapporteret for ropinirol i 12 ugers undersøgelser, og som optræder  $\geq 1\%$  over hyppigheden for placebo, eller som er rapporteret som ikke almindelig, men hvor det vides, at de er forbundet med ropinirol.

**Tabel 2: Bivirkninger rapporteret i 12-ugers RLS kliniske undersøgelser (ropinirol n=309, placebo n=307)**

<i>4.8.1.1.1 Psykiatriske lidelser</i>	
Almindelig	Nervøsitet
Ikke almindelig	Konfusion
<i>4.8.1.1.2 Lidelser i det centrale og perifere nervesystem</i>	
Almindelig	Synkope, somnolens, svimmelhed (inklusive vertigo)
<i>4.8.1.1.3 Vaskulære lidelser</i>	
Ikke almindelig	Postural hypotension, hypotension
<i>4.8.1.1.4 Gastrointestinale lidelser</i>	
Meget almindelig	Opkastning, kvalme,
Almindelig	Abdominalmerter
<i>4.8.1.1.5 Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted</i>	
Almindelig	Træthed

Hallucinationer forekom ikke almindeligt i en åben langtidsundersøgelse.

Ved behandling med ropinirol er observeret paradoksalt forværring af Restless Legs Syndrome, hvor symptomerne begynder tidligere på dagen end forventet (augmentation) og symptomerne vender tilbage tidligt på morgenen (rebound effekt).

### Behandling af bivirkninger

Hvis patienten oplever betydelige bivirkninger bør dosisreduktion overvejes. Hvis bivirkningerne forsvinder sig, kan der igen gradvist optitreres. Antikvalmemiddel, som for eksempel domperidon, kan bruges, om nødvendigt.

### Anden erfaring med ropinirol

Bivirkninger rapporteret ved brug til patienter med Parkinsons sygdom, enten som monoterapi eller som tillægsterapi i doser op til 24 mg/dag bestemt som incidens i forhold til placebo, er beskrevet nedenfor.

**Tabel 3: Bivirkninger rapporteret ved brug til patienter med Parkinsons sygdom i kliniske undersøgelser i doser op til 24 mg/dag**

<i>4.8.1.1.6 Psykiatriske lidelser</i>	
Almindelig	Hallucinationer, konfusion
Ikke almindelig	Øget libido
<i>4.8.1.1.7 Lidelser i det centrale og perifere nervesystem</i>	
Meget almindelig	Synkope, Dyskinesi, somnolens,
<i>4.8.1.1.8 Gastrointestinale lidelser</i>	
Meget almindelig	Kvalme
Almindelig	Opkastning, abdominalsmerter, halsbrand
<i>4.8.1.1.9 Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted</i>	
Almindelig	Ødem i ben

### Rapporter efter markedsføring

Ved Parkinsons sygdom er ropinirol forbundet med somnolens og har ikke almindeligt ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ) været forbundet med udpræget somnolens i dagtimerne og pludselig indtræden af søvn, men ved behandling af Restless Legs Syndrome er dette fænomen meget sjældent ( $<1/10.000$ ).

Ikke almindeligt ( $>1/1000$  og  $<1/100$ ) er der i forbindelse med ropinirolbehandling rapporteret postural hypotension eller hypotension, sjældent i svær grad.

**Meget sjældne ( $<1/10.000$ ) tilfælde af leverreaktioner, primært øgning af leverenzymmer, er rapporteret.**

#### **4.9 Overdosering**

Det antages, at symptomerne på overdosering med ropinirol er relateret til dets dopaminerge aktivitet. Disse symptomer kan lindres ved relevant behandling med dopamin antagonisters såsom neuroleptika eller metoklopramid.

### **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Dopaminagonist.

ATC-kode: N04BC04

#### **Virkningsmekanisme**

Ropinirol er en non-ergolin dopamin D2/D3 agonist, som stimulerer striatale dopamin receptorer.

#### **Klinisk effekt**

Adartrel bør kun ordineres til patienter med moderat til svær idiopatisk Restless Legs Syndrome. Disse patienter klager typisk over søvnløshed eller svært ubehag i benene.

I de fire 12 ugers effektstudier blev patienter med Restless Legs Syndrome randomiseret til at få ropinirol eller placebo og effekten på scoren på IRLS skalaen i uge 12 blev sammenlignet med baseline. Middeldosis af ropinirol i patienterne med moderat til svær RLS var 2,0 mg/dag. Ved en kombineret analyse af patienter med moderat til svær RLS fra de fire 12-ugers undersøgelser var den tilnærmede behandlingsforskel for ændringen fra baseline i IRLS skalaens totale score uge 12 Last Observation Carried Forward (LOCF) Intention to Treat population -4,0 points (95% CI -5,6, -2,4,  $p<0,0001$ ; baseline og uge 12 LOCF middel IRLS points: ropinirol 28,4 og 13,5; placebo 28,2 og 17,4).

I en 12 ugers placebokontrolleret polysomnografiundersøgelse i Restless Legs Syndrome patienter blev effekten af ropinirolbehandling undersøgt på periodiske benbevægelser (PLM) i søvne.

Statistisk signifikant forskel i periodiske benbevægelser i søvne sås mellem ropinirol og placebo fra baseline til uge 12.

Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige til at bevise langtidseffekt af ropinirol i Restless Legs Syndrome (se sektion 4.2), men i en 36 ugers undersøgelse med patienter i fortsat behandling med ropinirol viste signifikant færre tilbagefald sammenlignet med patienter randomiseret til placebo (33% versus 58%,  $p=0,0156$ ).

En kombineret analyse af data fra de fire 12-ugers placebokontrollerede undersøgelser i moderat til svære Restless Legs Syndrome patienter viste, at patienter i ropinirolbehandling rapporterede signifikant forbedring i forhold til placebo på parametrene i Medical Outcome Study Sleep Scale (score på 0-100 undtagen søvnmængde). Den korrigerede behandlingsforskel mellem ropinirol og placebo var: Søvnforstyrrelse (-15,2, 95% CI -19,37, -10,94;  $p<0,0001$ ), søvnmængde (0,7 time, 95% CI 0,49, 0,94;  $p<0,0001$ ), søvnsufficiens (18,6, 95% CI 13,77, 23,45;  $p<0,0001$ ) og somnolens om dagen (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23;  $p<0,0001$ ).

Et rebound fænomen i forbindelse med seponering af ropinirol kan ikke udelukkes. Skønt middel IRLS total score 7-10 dage efter behandlingsstop var højere i ropinirolbehandlede patienter end i placebobehandlede patienter i kliniske undersøgelser, overskred sværhedsgraden af symptomerne efter behandlingsstop ikke baseline assessment i de ropinirolbehandlede patienter.

Størstedelen af patienterne i de kliniske forsøg var af kaukasisk oprindelse.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Ropinirols biotilgængelighed er ca. 50% (36-57%) og gennemsnitlige peak koncentrationer (C<sub>max</sub>) af lægemidlet opnås ved en mediantid på 1.5 time efter dosering. Sammen med mad bliver C<sub>max</sub> forsinket omkring 2,6 time og peak plasma niveau reduceres med 25% uden effekt på den mængde der er biotilgængelig. Biotilgængeligheden af ropinirol varierer betydeligt mellem individer.

### Fordeling

Ropinirols plasma proteinbinding er ikke høj (<40%) og uden effekt på distributionen som er meget udtalt (distributionsvolumen er af størrelsesordenen 7 l/kg).

### Biotransformation

Ropinirol metaboliseres primært af den isoforme CYP1A2 af cytochrome P450. Ingen af de mange dannede metabolitter har indflydelse på effekten af produktet. Den primære metabolit er 100 gange mindre potent end ropinirol i dyremodeller til undersøgelse af den dopaminerge funktion.

### Elimination

Uomdannet ropinirol og metabolitter udskilles hovedsagelig via nyrerne. Eliminationshalveringstiden for ropinirol er gennemsnitlig 6 timer.

### Linearitet

Farmakokinetikken af ropinirol er overordnet lineær (C<sub>max</sub> og AUC) i det terapeutiske interval mellem 0,25 mg og 4 mg efter enkelt dosis og efter gentagne doser.

### Patientkarakteristika

Hos patienter over 65 år er reduktion af den systemiske clearance af ropinirol med omkring 30% mulig.

Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance mellem 30 og 50 ml/min) er der ikke set ændring i ropinirols farmakokinetik. Der er ingen tilgængelige data for patienter med svær nedsat nyrefunktion.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksikologi: Den toksikologiske profil er pricipielt bestemt af lægemidlets farmakologiske profil: adfærsændringer, hypoprolactæmi, fald i blodtryk og hjertefrekvens, ptose og spytafsondring. Der blev kun i albinorotter observeret retinal degenerering i et langtidsstudie med høj dosering (50 mg/kg), sandsynligvis forbundet med en øget lyspåvirkning.

Gentoksicitet: Gentoksicitet blev ikke observeret i de sædvanlige standard in vitro og in vivo undersøgelser.

Karcinogenicitet: I et toårigt forsøg udført i mus og rotter i doser op til 50 mg/kg var der ingen tegn på karcinogen effekt i mus. Som eneste lægemiddelrelateret påvirkning sås i rotter Leydig cell hyperplasi og testikel adenom som et resultat af ropinirols hypoprolactinæmiske effekt. Disse påvirkninger anses for at være et species relateret fænomen og giver ikke anledning til risiko ved klinisk anvendelse af ropinirol.

Reproduktionstoksicitet: Administration af ropinirol til gravide rotter i toksiske doser for moderen resulterede i nedsat fødselsvægt ved 60 mg/kg (ca. 15 gange AUC af den maksimale humane dosering), øget føtal død ved 90 mg/kg (ca. 25 gange AUC af den maksimale humane dosering) og malformationer af fingre og tæer ved 150 mg/kg (ca. 40 gange AUC af den maksimale humane dosering). Der var ingen teratogene effekter i rotter ved 120 mg/kg (ca. 30 gange AUC af den maksimale humane dosering) og ingen indikation af effekt på udvikling hos kanin.

## 6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

## **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

### **Tabletkerner**

Lactose monohydrate  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Natrium croscarmellose  
Magnesiumstearat.

### **Filmovertræk**

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titandioxid (E171)  
Polysorbat 80 (E433)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved over 25°C.  
Opbevares i den originale emballage

## **6.5 Emballage (art og indhold)**

PVC/PCTFE/Aluminium blister med 2 eller 12 tabletter  
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

## **8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

<[Udfyldes nationalt]>

## **9 DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

<DD,MM,ÅÅ><DD, måned, ÅR>

<[Udfyldes nationalt]>

## **10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

<MM/ÅÅ>

<[Udfyldes nationalt]>

## 1 LÆGEMIDLETS NAVN

Adartrel 0,5 mg filmovertrukne tabletter

## 2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 0,5 mg af ropinirol (som hydrochlorid).

Hjælpestof(fer):

Lactose

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3 LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Gul oval tablet mærket "GS" på den ene side og "TES" på den anden.

## 4 KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Adartrel er indiceret til symptomatisk behandling af moderat til svær idiopatisk Restless Legs Syndrome (RLS) (se afsnit 5.1).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Oral anvendelse.

#### Voksne

Individuel dosistitrering anbefales i henhold til effekt og tolerans. Ropinirol bør tages lige før sengetid, men kan tages op til tre timer før. Ropinirol kan tages sammen med mad for at forbedre gastrointestinal tolerance.

#### Behandlingsinitiering (uge 1)

Den anbefalede initiale dosis er 0,25 mg en gang dagligt i 2 dage (administreret som nævnt ovenfor). Hvis denne dosis er veltolereret, øges dosis til 0,5 mg en gang dagligt resten af ugen.

#### Behandlingsregime (uge 2 og fremefter)

Efter behandlingsinitiering øges daglig dosis indtil optimal terapeutisk respons opnås. Middeldosis i kliniske forsøg var 2 mg en gang daglig for patienter med moderat til svær Restless Legs Syndrome.

Dosis kan evt. øges til 1 mg en gang daglig i uge 2. Dosis kan derefter øges med 0,5 mg om ugen over de næste 2 uger til en dosis på 2 mg en gang daglig. Til nogle patienter kan dosis øges gradvist op til maksimalt 4 mg en gang daglig for at opnå optimal forbedring. I kliniske forsøg blev dosis øget med 0,5 mg hver uge op til 3 mg en gang daglig og derefter med 1 mg op til den maksimalt anbefalede dosis på 4 mg en gang daglig som vist i tabel 1.

Doser over 4 mg en gang daglig er ikke undersøgt i Restless Legs Syndrome patienter.

#### Tabel 1: Dosistitrering

4.2.1.1 Uge	2	3	4	5*	6*	7*
4.2.1.2 Dosis(mg) en gang daglig	1	1,5	2	2,5	3	4

\* For at opnå optimal bedring i nogle patienter

Patientens respons på ropinirol bør evalueres efter 3 måneders behandling (se afsnit 5.1). På dette tidspunkt bør dosis og behovet for fortsat behandling overvejes. Hvis behandlingen afbrydes i mere end et par dage bør re-initiering ske med dosistitrering som beskrevet ovenfor.

### **Børn og unge**

Adartrel er ikke anbefalet til brug hos børn under 18 år p.g.a. mangel på data vedrørende sikkerhed og effekt.

### **Ældre**

Ropiniroleclearance er nedsat hos patienter over 65 år. Dosisforøgelse bør være gradvis og titreres mod det symptomatiske respons.

### **Nedsat nyrefunktion**

Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mellem 30 og 50 ml/min) er dosisjustering ikke nødvendig.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Svær nedsat leverfunktion.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ropinirol bør ikke bruges til behandling af neuroleptisk akathisia og tasikinesia (neuroleptisk induceret ufrivillig trang til at gå), eller sekundær Restless Legs Syndrome (for eksempel forårsaget af nyresvigt, jernmangel eller graviditet).

Ved behandling med ropinirol er observeret paradoksalt forværring af Restless Legs Syndrome, hvor symptomerne begynder tidligere på dagen end forventet (augmentation) og symptomerne vender tilbage tidligt på morgenen (rebound effekt). Hvis dette sker, skal behandlingen vurderes og dosisjustering eller seponering må overvejes.

Ved Parkinsons sygdom er ropinirol – ikke almindeligt - sat i forbindelse med somnolens og episoder, hvor patienten pludseligt falder i søvn (se sektion 4.8), men ved Restless Legs Syndrome er dette fænomen meget sjældent. Patienterne skal imidlertid informeres om dette fænomen, og de bør rådes til at være forsigtige, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, mens de er i behandling med Ropinirol. Patienter, der har oplevet somnolens og/eller episoder, hvor de pludseligt falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør desuden overvejes.

Patienter med svære psykotiske lidelser bør kun behandles med dopaminagonister, såfremt potentielle fordele opvejer risici.

Ropinirol skal gives med forsigtighed til patienter med moderat leversvigt. Bivirkninger skal følges nøje.

Da tabletterne indeholder laktose, bør produktet ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose / galactose malabsorption.

På grund af risiko for hypotension, bør patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom (specielt hjerteinsufficiens) behandles med forsigtighed.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ropinirol metaboliseres fortrinsvis af cytochrom P450 isoenzymet CYP1A2. Et farmakokinetisk studie (med en dosis på 2 mg ropinirol 3 gange daglig) viste, at ciprofloxacin øgede C<sub>max</sub> og AUC for ropinirol med henholdsvis 60% og 84% med en potentiel risiko for bivirkninger. Hos patienter, der allerede får

ropinirol, kan det derfor være nødvendigt at justere dosis af ropinirol, når lægemidler der vides at hæmme CYP1A2, f.eks. ciprofloxacin, enoxacin eller fluvoxamin introduceres eller seponeres.

En farmakokinetisk interaktionsundersøgelse mellem ropinirol (med en dosis på 2 mg 3 gange daglig) og theofyllin, som repræsentant for et CYP1A2-substrat, viste ingen ændringer i farmakokinetikken af hverken ropinirol eller theofyllin. Derfor forventes det ikke at ropinirol vil udkonkurrere metabolismen af andre lægemidler som metaboliseres af CYP1A2.

Baseret på in-vitro data, har ropinirol kun lille potentiale for hæmning af cytochrom P450 ved terapeutiske doser. Derfor er det usandsynligt, at ropinirol vil påvirke andre lægemidlers farmakokinetik via en cytochrom P450 mekanisme.

Rygning vides at inducere CYP1A2 metabolisme. Hvis patienter holder op eller starter på at ryge under behandling med ropinirol, kan dosisjustering være nødvendig.

Forøgede plasmakoncentrationer af ropinirol er blevet observeret hos patienter behandlet med HRT (Hormone Replacement Therapy). Hos patienter i HRT-behandling, kan behandling med ropinirol initieres på normal vis. Imidlertid kan det blive nødvendigt at justere ropinirol dosis i overensstemmelse med klinisk respons, såfremt HRT ophører eller introduceres under behandling med ropinirol.

Ingen farmakokinetisk interaktion er observeret mellem ropinirol og domperidon (som bruges til behandling af kvalme og opkastning), som ville nødvendiggøre dosisjustering af et af lægemidlerne. Domperidon antagoniserer perifert den dopaminerge virkning af ropinirol og passerer ikke blod-hjernebarrieren, hvorfor det anvendes som antiemetikum hos patienter behandlet med centralt virkende dopaminagonister.

Neuroleptika og andre centralt aktive dopaminantagonister, som for eksempel sulpirid eller metoklopramid, kan formindske effektiviteten af ropinirol. Derfor bør samtidig brug af disse lægemidler og ropinirol undgås.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af ropinirol til gravide er ringe.

Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Ropinirol bør kun anvendes på tvingende indikation.

Ropinirol bør ikke anvendes i ammeperioden.

Ropinirol kan hæmme amning.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Patienter i behandling med ropinirol og som har oplevet somnolens og/eller episoder med pludselig falden i søvn, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj og undgå at deltage i aktiviteter (f.eks. betjening af maskiner), hvor nedsat opmærksomhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare. Dette gælder så længe disse bivirkninger optræder (se også afsnit 4.4).

#### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne nedenfor er delt op i organklasser og hyppighed. Hyppigheden fra kliniske undersøgelser er bestemt som incidens i forhold til placebo og er klassificeret som: meget almindelig (>1/10) eller almindelig (>1/100 og <1/10) eller ikke almindelig (>1/1000 og <1/100).

Indenfor hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens skal bivirkningerne opstilles efter hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige skal anføres først.

#### **Brug af ropinirol mod Restless Legs Syndrome**

I kliniske undersøgelser vedrørende RLS var den mest almindelige bivirkning kvalme (cirka 30% af patienterne). Bivirkningerne var milde til moderate og forbigående eller kom ved øgning af dosis. Få patienter gik ud af de kliniske undersøgelser på grund af bivirkninger.



I tabel 2 er listet de bivirkninger der er rapporteret for ropinirol i 12 ugers undersøgelser, og som optræder  $\geq 1\%$  over hyppigheden for placebo, eller som er rapporteret som ikke almindelig, men hvor det vides, at de er forbundet med ropinirol.

**Tabel 2: Bivirkninger rapporteret i 12-ugers RLS kliniske undersøgelser (ropinirol n=309, placebo n=307)**

<i>4.8.1.1.1 Psykiatriske lidelser</i>	
Almindelig	Nervøsitet
Ikke almindelig	Konfusion
<i>4.8.1.1.2 Lidelser i det centrale og perifere nervesystem</i>	
Almindelig	Synkope, somnolens, svimmelhed (inklusive vertigo)
<i>4.8.1.1.3 Vaskulære lidelser</i>	
Ikke almindelig	Postural hypotension, hypotension
<i>4.8.1.1.4 Gastrointestinale lidelser</i>	
Meget almindelig	Opkastning, kvalme,
Almindelig	Abdominalmerter
<i>4.8.1.1.5 Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted</i>	
Almindelig	Træthed

Hallucinationer forekom ikke almindeligt i en åben langtidsundersøgelse.

Ved behandling med ropinirol er observeret paradoksalt forværring af Restless Legs Syndrome, hvor symptomerne begynder tidligere på dagen end forventet (augmentation) og symptomerne vender tilbage tidligt på morgenen (rebound effekt).

### Behandling af bivirkninger

Hvis patienten oplever betydelige bivirkninger bør dosisreduktion overvejes. Hvis bivirkningerne fortager sig, kan der igen gradvist optitreres. Antikvalmemiddel, som for eksempel domperidon, kan bruges, om nødvendigt.

### Anden erfaring med ropinirol

Bivirkninger rapporteret ved brug til patienter med Parkinsons sygdom, enten som monoterapi eller som tillægsterapi i doser op til 24 mg/dag bestemt som incidens i forhold til placebo, er beskrevet nedenfor.

**Tabel 3: Bivirkninger rapporteret ved brug til patienter med Parkinsons sygdom i kliniske undersøgelser i doser op til 24 mg/dag**

<i>4.8.1.1.6 Psykiatriske lidelser</i>	
Almindelig	Hallucinationer, konfusion
Ikke almindelig	Øget libido
<i>4.8.1.1.7 Lidelser i det centrale og perifere nervesystem</i>	
Meget almindelig	Synkope, Dyskinesi, somnolens,
<i>4.8.1.1.8 Gastrointestinale lidelser</i>	
Meget almindelig	Kvalme
Almindelig	Opkastning, abdominalsmerter, halsbrand
<i>4.8.1.1.9 Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted</i>	
Almindelig	Ødem i ben

### Rapporter efter markedsføring

Ved Parkinsons sygdom er ropinirol forbundet med somnolens og har ikke almindeligt ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ) været forbundet med udpræget somnolens i dagtimerne og pludselig indtræden af søvn, men ved behandling af Restless Legs Syndrome er dette fænomen meget sjældent ( $<1/10.000$ ).

Ikke almindeligt ( $>1/1000$  og  $<1/100$ ) er der i forbindelse med ropinirolbehandling rapporteret postural hypotension eller hypotension, sjældent i svær grad.

Meget sjældne ( $<1/10.000$ ) tilfælde af leverreaktioner, primært øgning af leverenzymmer, er rapporteret.

#### **4.9 Overdosering**

Det antages, at symptomerne på overdosering med ropinirol er relateret til dets dopaminerge aktivitet. Disse symptomer kan lindres ved relevant behandling med dopamin antagonisters såsom neuroleptika eller metoklopramid.

### **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

#### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Dopaminagonist.

ATC-kode: N04BC04

#### **Virkningsmekanisme**

Ropinirol er en non-ergolin dopamin D2/D3 agonist, som stimulerer striatale dopamin receptorer

#### **Klinisk effekt**

Adartrel bør kun ordineres til patienter med moderat til svær idiopatisk Restless Legs Syndrome. Disse patienter klager typisk over søvnløshed eller svært ubehag i benene.

I de fire 12 ugers effektstudier blev patienter med Restless Legs Syndrome randomiseret til at få ropinirol eller placebo og effekten på scoren på IRLS skalaen i uge 12 blev sammenlignet med baseline. Middeldosis af ropinirol i patienterne med moderat til svær RLS var 2,0 mg/dag. Ved en kombineret analyse af patienter med moderat til svær RLS fra de fire 12-ugers undersøgelser var den tilnærmede behandlingsforskel for ændringen fra baseline i IRLS skalaens totale score uge 12 Last Observation Carried Forward (LOCF) Intention to Treat population -4,0 points (95% CI -5,6, -2,4,  $p<0,0001$ ; baseline og uge 12 LOCF middel IRLS points: ropinirol 28,4 og 13,5; placebo 28,2 og 17,4).

I en 12 ugers placebokontrolleret polysomnografiundersøgelse i Restless Legs Syndrome patienter blev effekten af ropinirolbehandling undersøgt på periodiske benbevægelser (PLM) i søvne.

Statistisk signifikant forskel i periodiske benbevægelser i søvne sås mellem ropinirol og placebo fra baseline til uge 12.

Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige til at bevise langtidseffekt af ropinirol i Restless Legs Syndrome (se sektion 4.2), men i en 36 ugers undersøgelse med patienter i fortsat behandling med ropinirol viste signifikant færre tilbagefald sammenlignet med patienter randomiseret til placebo (33% versus 58%,  $p=0,0156$ ).

En kombineret analyse af data fra de fire 12-ugers placebokontrollerede undersøgelser i moderat til svære Restless Legs Syndrome patienter viste, at patienter i ropinirolbehandling rapporterede signifikant forbedring i forhold til placebo på parametrene i Medical Outcome Study Sleep Scale (score på 0-100 undtagen søvnmængde). Den korrigerede behandlingsforskel mellem ropinirol og placebo var: Søvnforstyrrelse (-15,2, 95% CI -19,37, -10,94;  $p<0,0001$ ), søvnmængde (0,7 time, 95% CI 0,49, 0,94;  $p<0,0001$ ), søvnsufficiens (18,6, 95% CI 13,77, 23,45;  $p<0,0001$ ) og somnolens om dagen (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23;  $p<0,0001$ ).

Et rebound fænomen i forbindelse med seponering af ropinirol kan ikke udelukkes. Skønt middel IRLS total score 7-10 dage efter behandlingsstop var højere i ropinirolbehandlede patienter end i placebobehandlede patienter i kliniske undersøgelser, overskred sværhedsgraden af symptomerne efter behandlingsstop ikke baseline assessment i de ropinirolbehandlede patienter.

Størstedelen af patienterne i de kliniske forsøg var af kaukasisk oprindelse.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Ropinirols biotilgængelighed er ca. 50% (36-57%) og gennemsnitlige peak koncentrationer ( $C_{max}$ ) af lægemidlet opnås ved en mediantid på 1.5 time efter dosering. Sammen med mad bliver  $C_{max}$  forsinket omkring 2,6 time og peak plasma niveau reduceres med 25% uden effekt på den mængde der er biotilgængelig. Biotilgængeligheden af ropinirol varierer betydeligt mellem individer.

### Fordeling

Ropinirols plasma proteinbinding er ikke høj (<40%) og uden effekt på distributionen som er meget udtalt (distributionsvolumen er af størrelsesordenen 7 l/kg).

### Biotransformation

Ropinirol metaboliseres primært af den isoforme CYP1A2 af cytochrome P450. Ingen af de mange dannede metabolitter har indflydelse på effekten af produktet. Den primære metabolit er 100 gange mindre potent end ropinirol i dyremodeller til undersøgelse af den dopaminerge funktion.

### Elimination

Uomdannet ropinirol og metabolitter udskilles hovedsagelig via nyrerne. Eliminationshalveringstiden for ropinirol er gennemsnitlig 6 timer.

### Linearitet

Farmakokinetikken af ropinirol er overordnet lineær ( $C_{max}$  og AUC) i det terapeutiske interval mellem 0,25 mg og 4 mg efter enkelt dosis og efter gentagne doser.

### Patientkarakteristika

Hos patienter over 65 år er reduktion af den systemiske clearance af ropinirol med omkring 30% mulig.

Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance mellem 30 og 50 ml/min) er der ikke set ændring i ropinirols farmakokinetik. Der er ingen tilgængelige data for patienter med svær nedsat nyrefunktion.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksikologi: Den toksikologiske profil er principielt bestemt af lægemidlets farmakologiske profil: adfærsændringer, hypoprolactæmi, fald i blodtryk og hjertefrekvens, ptose og spytafsondring. Der blev kun i albinorotter observeret retinal degenerering i et langtidsstudie med høj dosering (50 mg/kg), sandsynligvis forbundet med en øget lyspåvirkning.

Gentoksicitet: Gentoksicitet blev ikke observeret i de sædvanlige standard in vitro og in vivo undersøgelser.

Karcinogenicitet: I et toårigt forsøg udført i mus og rotter i doser op til 50 mg/kg var der ingen tegn på karcinogen effekt i mus. Som eneste lægemiddelrelateret påvirkning sås i rotter Leydig cell hyperplasi og testikel adenom som et resultat af ropinirols hypoprolactinæmiske effekt. Disse påvirkninger anses for at være et species relateret fænomen og giver ikke anledning til risiko ved klinisk anvendelse af ropinirol.

Reproduktionstoksicitet: Administration af ropinirol til gravide rotter i toksiske doser for moderen resulterede i nedsat fødselsvægt ved 60 mg/kg (ca. 15 gange AUC af den maksimale humane dosering), øget føtal død ved 90 mg/kg (ca. 25 gange AUC af den maksimale humane dosering) og malformationer af fingre og tæer ved 150 mg/kg (ca. 40 gange AUC af den maksimale humane dosering). Der var ingen teratogene effekter i rotter ved 120 mg/kg (ca. 30 gange AUC af den maksimale humane dosering) og ingen indikation af effekt på udvikling hos kanin.

## 6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

## **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

### **Tabletkerner**

Lactose monohydrat  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Natrium croscarmellose  
Magnesiumstearat.

### **Filmovertræk**

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titandioxid (E171)  
Jernoxid gul (E172)  
Jernoxid rød (E172)  
Indigocarmin (E132)

## **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved over 25°C.

Opbevares i den originale emballage

## **6.5 Emballage (art og indhold)**

PVC/PCTFE/Aluminium blister med 28 eller 84 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles

78163 Marly-le Roi Cedex

France

Tel +33 1 39 178000

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

## **8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

<[Udfyldes nationalt]>

## **9 DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

<DD,MM,ÅÅ><DD, måned, ÅR>

<[Udfyldes nationalt]>

## 10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

<MM/ÅÅ>

<[Udfyldes nationalt]>

## 1 LÆGEMIDLETS NAVN

Adartrel 1 mg filmovertrukne tabletter

## 2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 1 mg af ropinirol (som hydrochlorid).

Hjælpestof(fer):

Lactose

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3 LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Grøn oval tablet mærket "GS" på den ene side og "SJK" på den anden.

## 4 KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Adartrel er indiceret til symptomatisk behandling af moderat til svær idiopatisk Restless Legs Syndrome (RLS) (se afsnit 5.1).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Oral anvendelse.

#### Voksne

Individuel dosistitrering anbefales i henhold til effekt og tolerans. Ropinirol bør tages lige før sengetid, men kan tages op til tre timer før. Ropinirol kan tages sammen med mad for at forbedre gastrointestinal tolerance.

#### Behandlingsinitiering (uge 1)

Den anbefalede initiale dosis er 0,25 mg en gang dagligt i 2 dage (administreret som nævnt ovenfor). Hvis denne dosis er veltolereret, øges dosis til 0,5 mg en gang dagligt resten af ugen.

#### Behandlingsregime (uge 2 og fremefter)

Efter behandlingsinitiering øges daglig dosis indtil optimal terapeutisk respons opnås. Middeldosis i kliniske forsøg var 2 mg en gang daglig for patienter med moderat til svær Restless Legs Syndrome.

Dosis kan evt. øges til 1 mg en gang daglig i uge 2. Dosis kan derefter øges med 0,5 mg om ugen over de næste 2 uger til en dosis på 2 mg en gang daglig. Til nogle patienter kan dosis øges gradvist op til maksimalt 4 mg en gang daglig for at opnå optimal forbedring. I kliniske forsøg blev dosis øget med 0,5 mg hver uge op til 3 mg en gang daglig og derefter med 1 mg op til den maksimalt anbefalede dosis på 4 mg en gang daglig som vist i tabel 1.

Doser over 4 mg en gang daglig er ikke undersøgt i Restless Legs Syndrome patienter.

**Tabel 1: Dosistitrering**

4.2.1.1 Uge	2	3	4	5*	6*	7*
4.2.1.2 Dosis(mg) en gang daglig	1	1,5	2	2,5	3	4

\* For at opnå optimal bedring i nogle patienter

Patientens respons på ropinirol bør evalueres efter 3 måneders behandling (se afsnit 5.1). På dette tidspunkt bør dosis og behovet for fortsat behandling overvejes. Hvis behandlingen afbrydes i mere end et par dage bør re-initiering ske med dosistitrering som beskrevet ovenfor.

## **Børn og unge**

Adartrel er ikke anbefalet til brug hos børn under 18 år p.g.a. mangel på data vedrørende sikkerhed og effekt.

## **Ældre**

Ropiniroclearance er nedsat hos patienter over 65 år. Dosisforøgelse bør være gradvis og titreres mod det symptomatiske respons.

## **Nedsat nyrefunktion**

Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mellem 30 og 50 ml/min) er dosisjustering ikke nødvendig.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Svær nedsat leverfunktion.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ropinirol bør ikke bruges til behandling af neuroleptisk akathisia og tasikinesia (neuroleptisk induceret ufrivillig trang til at gå), eller sekundær Restless Legs Syndrome (for eksempel forårsaget af nyresvigt, jernmangel eller graviditet).

Ved behandling med ropinirol er observeret paradoksalt forværring af Restless Legs Syndrome, hvor symptomerne begynder tidligere på dagen end forventet (augmentation) og symptomerne vender tilbage tidligt på morgenen (rebound effekt). Hvis dette sker, skal behandlingen vurderes og dosisjustering eller seponering må overvejes.

Ved Parkinsons sygdom er ropinirol – ikke almindeligt - sat i forbindelse med somnolens og episoder, hvor patienten pludseligt falder i søvn (se sektion 4.8), men ved Restless Legs Syndrome er dette fænomen meget sjældent. Patienterne skal imidlertid informeres om dette fænomen, og de bør rådes til at være forsigtige, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, mens de er i behandling med Ropinirol. Patienter, der har oplevet somnolens og/eller episoder, hvor de pludseligt falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør desuden overvejes.

Patienter med svære psykotiske lidelser bør kun behandles med dopaminagonister, såfremt potentielle fordele opvejer risici.

Ropinirol skal gives med forsigtighed til patienter med moderat leversvigt. Bivirkninger skal følges nøje.

Da tabletterne indeholder laktose, bør produktet ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose / galactose malabsorption.

På grund af risiko for hypotension, bør patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom (specielt hjerteinsufficiens) behandles med forsigtighed.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ropinirol metaboliseres fortrinsvis af cytochrom P450 isoenzymet CYP1A2. Et farmakokinetisk studie (med en dosis på 2 mg ropinirol 3 gange daglig) viste, at ciprofloxacin øgede C<sub>max</sub> og AUC for ropinirol med henholdsvis 60% og 84% med en potentiel risiko for bivirkninger. Hos patienter, der allerede får ropinirol, kan det derfor være nødvendigt at justere dosis af ropinirol, når lægemidler der vides at hæmme CYP1A2, f.eks. ciprofloxacin, enoxacin eller fluvoxamin introduceres eller seponeres.

En farmakokinetisk interaktionsundersøgelse mellem ropinirol (med en dosis på 2 mg 3 gange daglig) og theofyllin, som repræsentant for et CYP1A2-substrat, viste ingen ændringer i farmakokinetikken af

hverken ropinirol eller theofyllin. Derfor forventes det ikke at ropinirol vil udkonkurrere metabolismen af andre lægemidler som metaboliseres af CYP1A2.

Baseret på in-vitro data, har ropinirol kun lille potentiale for hæmning af cytochrom P450 ved terapeutiske doser. Derfor er det usandsynligt, at ropinirol vil påvirke andre lægemidlers farmakokinetik via en cytochrom P450 mekanisme.

Rygning vides at inducere CYP1A2 metabolisme. Hvis patienter holder op eller starter på at ryge under behandling med ropinirol, kan dosisjustering være nødvendig.

Forøgede plasmakoncentrationer af ropinirol er blevet observeret hos patienter behandlet med HRT (Hormone Replacement Therapy). Hos patienter i HRT-behandling, kan behandling med ropinirol initieres på normal vis. Imidlertid kan det blive nødvendigt at justere ropinirol dosis i overensstemmelse med klinisk respons, såfremt HRT ophører eller introduceres under behandling med ropinirol.

Ingen farmakokinetisk interaktion er observeret mellem ropinirol og domperidon (som bruges til behandling af kvalme og opkastning), som ville nødvendiggøre dosisjustering af et af lægemidlerne. Domperidon antagoniserer perifert den dopaminerge virkning af ropinirol og passerer ikke blod-hjernebarrieren, hvorfor det anvendes som antiemeticum hos patienter behandlet med centralt virkende dopaminagonister.

Neuroleptika og andre centralt aktive dopaminantagonister, som for eksempel sulpirid eller metoklopramid, kan formindske effektiviteten af ropinirol. Derfor bør samtidig brug af disse lægemidler og ropinirol undgås.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af ropinirol til gravide er ringe.

Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Ropinirol bør kun anvendes på tvingende indikation.

Ropinirol bør ikke anvendes i ammeperioden.

Ropinirol kan hæmme amning.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Patienter i behandling med ropinirol og som har oplevet somnolens og/eller episoder med pludselig falden i søvn, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj og undgå at deltage i aktiviteter (f.eks. betjening af maskiner), hvor nedsat opmærksomhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare. Dette gælder så længe disse bivirkninger optræder (se også afsnit 4.4).

#### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne nedenfor er delt op i organklasser og hyppighed. Hyppigheden fra kliniske undersøgelser er bestemt som incidens i forhold til placebo og er klassificeret som: meget almindelig (>1/10) eller almindelig (>1/100 og <1/10) eller ikke almindelig (>1/1000 og <1/100).

Indenfor hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens skal bivirkningerne opstilles efter hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige skal anføres først.

#### **Brug af ropinirol mod Restless Legs Syndrome**

I kliniske undersøgelser vedrørende RLS var den mest almindelige bivirkning kvalme (cirka 30% af patienterne). Bivirkningerne var milde til moderate og forbigående eller kom ved øgning af dosis. Få patienter gik ud af de kliniske undersøgelser på grund af bivirkninger.

I tabel 2 er listet de bivirkninger der er rapporteret for ropinirol i 12 ugers undersøgelser, og som optræder  $\geq 1\%$  over hyppigheden for placebo, eller som er rapporteret som ikke almindelig, men hvor det vides, at de er forbundet med ropinirol.



**Tabel 2: Bivirkninger rapporteret i 12-ugers RLS kliniske undersøgelser (ropinirol n=309, placebo n=307)**

<i>4.8.1.1.1 Psykiatriske lidelser</i>	
Almindelig	Nervøsitet
Ikke almindelig	Konfusion
<i>4.8.1.1.2 Lidelser i det centrale og perifere nervesystem</i>	
Almindelig	Synkope, somnolens, svimmelhed (inklusiv vertigo)
<i>4.8.1.1.3 Vaskulære lidelser</i>	
Ikke almindelig	Postural hypotension, hypotension
<i>4.8.1.1.4 Gastrointestinale lidelser</i>	
Meget almindelig	Opkastning, kvalme,
Almindelig	Abdominalsmerter
<i>4.8.1.1.5 Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted</i>	
Almindelig	Træthed

Hallucinationer forekom ikke almindeligt i en åben langtidsundersøgelse.

Ved behandling med ropinirol er observeret paradoksalt forværring af Restless Legs Syndrome, hvor symptomerne begynder tidligere på dagen end forventet (augmentation) og symptomerne vender tilbage tidligt på morgenen (rebound effekt).

### Behandling af bivirkninger

Hvis patienten oplever betydelige bivirkninger bør dosisreduktion overvejes. Hvis bivirkningerne fortager sig, kan der igen gradvist optitreres. Antikvalmemiddel, som for eksempel domperidon, kan bruges, om nødvendigt.

### Anden erfaring med ropinirol

Bivirkninger rapporteret ved brug til patienter med Parkinsons sygdom, enten som monoterapi eller som tillægsterapi i doser op til 24 mg/dag bestemt som incidens i forhold til placebo, er beskrevet nedenfor.

**Tabel 3: Bivirkninger rapporteret ved brug til patienter med Parkinsons sygdom i kliniske undersøgelser i doser op til 24 mg/dag**

<i>4.8.1.1.6 Psykiatriske lidelser</i>	
Almindelig	Hallucinationer, konfusion
Ikke almindelig	Øget libido
<i>4.8.1.1.7 Lidelser i det centrale og perifere nervesystem</i>	
Meget almindelig	Synkope, Dyskinesi, somnolens,
<i>4.8.1.1.8 Gastrointestinale lidelser</i>	
Meget almindelig	Kvalme
Almindelig	Opkastning, abdominalsmerter, halsbrand
<i>4.8.1.1.9 Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted</i>	
Almindelig	Ødem i ben

### Rapporter efter markedsføring

Ved Parkinsons sygdom er ropinirol forbundet med somnolens og har ikke almindeligt (>1/1000, <1/100) været forbundet med udpræget somnolens i dagtimerne og pludselig indtræden af søvn, men ved behandling af Restless Legs Syndrome er dette fænomen meget sjældent (<1/10.000).

Ikke almindeligt (>1/1000 og <1/100) er der i forbindelse med ropinirolbehandling rapporteret postural hypotension eller hypotension, sjældent i svær grad.

Meget sjældne (<1/10.000) tilfælde af leverreaktioner, primært øgning af leverenzymmer, er rapporteret.

## 4.9 Overdosering

Det antages, at symptomerne på overdosering med ropinirol er relateret til dets dopaminerge aktivitet. Disse symptomer kan lindres ved relevant behandling med dopamin antagonisters såsom neuroleptika eller metoklopramid.

## 5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Dopaminagonist.

ATC-kode: N04BC04

### Virkningsmekanisme

Ropinirol er en non-ergolin dopamin D2/D3 agonist, som stimulerer striatale dopamin receptorer.

#### *Klinisk effekt*

Adartrel bør kun ordineres til patienter med moderat til svær idiopatisk Restless Legs Syndrome. Disse patienter klager typisk over søvnløshed eller svært ubehag i benene.

I de fire 12 ugers effektstudier blev patienter med Restless Legs Syndrome randomiseret til at få ropinirol eller placebo og effekten på scoren på IRLS skalaen i uge 12 blev sammenlignet med baseline. Middeldosis af ropinirol i patienterne med moderat til svær RLS var 2,0 mg/dag. Ved en kombineret analyse af patienter med moderat til svær RLS fra de fire 12-ugers undersøgelser var den tilnærmede behandlingsforskel for ændringen fra baseline i IRLS skalaens totale score uge 12 Last Observation Carried Forward (LOCF) Intention to Treat population -4,0 points (95% CI -5,6, -2,4,  $p < 0,0001$ ; baseline og uge 12 LOCF middel IRLS points: ropinirol 28,4 og 13,5; placebo 28,2 og 17,4).

I en 12 ugers placebokontrolleret polysomnografiundersøgelse i Restless Legs Syndrome patienter blev effekten af ropinirolbehandling undersøgt på periodiske benbevægelser (PLM) i søvne.

Statistisk signifikant forskel i periodiske benbevægelser i søvne sås mellem ropinirol og placebo fra baseline til uge 12.

Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige til at bevise langtidseffekt af ropinirol i Restless Legs Syndrome (se sektion 4.2), men i en 36 ugers undersøgelse med patienter i fortsat behandling med ropinirol viste signifikant færre tilbagefald sammenlignet med patienter randomiseret til placebo (33% versus 58%,  $p = 0,0156$ ).

En kombineret analyse af data fra de fire 12-ugers placebokontrollerede undersøgelser i moderat til svære Restless Legs Syndrome patienter viste, at patienter i ropinirolbehandling rapporterede signifikant forbedring i forhold til placebo på parametrene i Medical Outcome Study Sleep Scale (score på 0-100 undtagen søvnmængde). Den korrigerede behandlingsforskel mellem ropinirol og placebo var: Søvnforstyrrelse (-15,2, 95% CI -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), søvnmængde (0,7 time, 95% CI 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), søvnsufficiens (18,6, 95% CI 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) og somnolens om dagen (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Et rebound fænomen i forbindelse med seponering af ropinirol kan ikke udelukkes. Skønt middel IRLS total score 7-10 dage efter behandlingsstop var højere i ropinirolbehandlede patienter end i placebobehandlede patienter i kliniske undersøgelser, overskred sværhedsgraden af symptomerne efter behandlingsstop ikke baseline assessment i de ropinirolbehandlede patienter.

Størstedelen af patienterne i de kliniske forsøg var af kaukasisk oprindelse.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Ropinirols biotilgængelighed er ca. 50% (36-57%) og gennemsnitlige peak koncentrationer (C<sub>max</sub>) af lægemidlet opnås ved en mediantid på 1.5 time efter dosering. Sammen med mad bliver C<sub>max</sub> forsinket omkring 2,6 time og peak plasma niveau reduceres med 25% uden effekt på den mængde der er biotilgængelig. Biotilgængeligheden af ropinirol varierer betydeligt mellem individer.

### Fordeling

Ropinirols plasma proteinbinding er ikke høj (<40%) og uden effekt på distributionen som er meget udtalt (distributionsvolumen er af størrelsesordenen 7 l/kg).

### Biotransformation

Ropinirol metaboliseres primært af den isoforme CYP1A2 af cytochrome P450. Ingen af de mange dannede metabolitter har indflydelse på effekten af produktet. Den primære metabolit er 100 gange mindre potent end ropinirol i dyremodeller til undersøgelse af den dopaminerge funktion.

### Elimination

Uomdannet ropinirol og metabolitter udskilles hovedsagelig via nyrerne. Eliminationshalveringstiden for ropinirol er gennemsnitlig 6 timer.

### Linearitet

Farmakokinetikken af ropinirol er overordnet lineær (C<sub>max</sub> og AUC) i det terapeutiske interval mellem 0,25 mg og 4 mg efter enkelt dosis og efter gentagne doser.

### Patientkarakteristika

Hos patienter over 65 år er reduktion af den systemiske clearance af ropinirol med omkring 30% mulig.

Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance mellem 30 og 50 ml/min) er der ikke set ændring i ropinirols farmakokinetik. Der er ingen tilgængelige data for patienter med svær nedsat nyrefunktion.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksikologi: Den toksikologiske profil er principielt bestemt af lægemidlets farmakologiske profil: adfærsændringer, hypoprolactæmi, fald i blodtryk og hjertefrekvens, ptose og spytafsondring. Der blev kun i albinorotter observeret retinal degenerering i et langtidsstudie med høj dosering (50 mg/kg), sandsynligvis forbundet med en øget lyspåvirkning.

Gentoksicitet: Gentoksicitet blev ikke observeret i de sædvanlige standard in vitro og in vivo undersøgelser.

Karcinogenicitet: I et toårigt forsøg udført i mus og rotter i doser op til 50 mg/kg var der ingen tegn på karcinogen effekt i mus. Som eneste lægemiddelrelateret påvirkning sås i rotter Leydig cell hyperplasi og testikel adenom som et resultat af ropinirols hypoprolactinæmiske effekt. Disse påvirkninger anses for at være et species relateret fænomen og giver ikke anledning til risiko ved klinisk anvendelse af ropinirol.

Reproduktionstoksicitet: Administration af ropinirol til gravide rotter i toksiske doser for moderen resulterede i nedsat fødselsvægt ved 60 mg/kg (ca. 15 gange AUC af den maksimale humane dosering), øget føtal død ved 90 mg/kg (ca. 25 gange AUC af den maksimale humane dosering) og malformationer af fingre og tæer ved 150 mg/kg (ca. 40 gange AUC af den maksimale humane dosering). Der var ingen teratogene effekter i rotter ved 120 mg/kg (ca. 30 gange AUC af den maksimale humane dosering) og ingen indikation af effekt på udvikling hos kanin.

## 6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

## **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

### **Tabletkerner**

Lactose monohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Natrium croscarmellose

Magnesiumstearat.

### **Filmovertræk**

Hypromellose

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

Jernoxid gul (E172)

Indigocarmin (E132)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved over 25°C.

Opbevares i den originale emballage

## **6.5 Emballage (art og indhold)**

PVC/PCTFE/Aluminium blister med 28 eller 84 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles

78163 Marly-le Roi Cedex

France

Tel +33 1 39 178000

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

## **8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

<[Udfyldes nationalt]>

## **9 DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

<DD,MM,ÅÅ><DD, måned, ÅR>

<[Udfyldes nationalt]>

## **10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

<MM/ÅÅ>

<[Udfyldes nationalt]>

## 1 LÆGEMIDLETS NAVN

Adartrel 2 mg filmovertrukne tabletter

## 2 KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2 mg af ropinirol (som hydrochlorid).

Hjælpestof(fer):

Lactose

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3 LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lyserød oval tablet mærket ”GS” på den ene side og ”GYG” på den anden.

## 4 KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Adartrel er indiceret til symptomatisk behandling af moderat til svær idiopatisk Restless Legs Syndrome (RLS) (se afsnit 5.1).

### 4.2 Dosering og indgivelsesmåde

#### Oral anvendelse.

#### Voksne

Individuel dosistitrering anbefales i henhold til effekt og tolerans. Ropinirol bør tages lige før sengetid, men kan tages op til tre timer før. Ropinirol kan tages sammen med mad for at forbedre gastrointestinal tolerance.

#### Behandlingsinitiering (uge 1)

Den anbefalede initiale dosis er 0,25 mg en gang dagligt i 2 dage (administreret som nævnt ovenfor). Hvis denne dosis er veltolereret, øges dosis til 0,5 mg en gang dagligt resten af ugen.

#### Behandlingsregime (uge 2 og fremefter)

Efter behandlingsinitiering øges daglig dosis indtil optimal terapeutisk respons opnås. Middeldosis i kliniske forsøg var 2 mg en gang daglig for patienter med moderat til svær Restless Legs Syndrome.

Dosis kan evt. øges til 1 mg en gang daglig i uge 2. Dosis kan derefter øges med 0,5 mg om ugen over de næste 2 uger til en dosis på 2 mg en gang daglig. Til nogle patienter kan dosis øges gradvist op til maksimalt 4 mg en gang daglig for at opnå optimal forbedring. I kliniske forsøg blev dosis øget med 0,5 mg hver uge op til 3 mg en gang daglig og derefter med 1 mg op til den maksimalt anbefalede dosis på 4 mg en gang daglig som vist i tabel 1.

Doser over 4 mg en gang daglig er ikke undersøgt i Restless Legs Syndrome patienter.

**Tabel 1: Dosistitrering**

4.2.1.1 Uge	2	3	4	5*	6*	7*
4.2.1.2 Dosis(mg) en gang daglig	1	1,5	2	2,5	3	4

\* For at opnå optimal bedring i nogle patienter

Patientens respons på ropinirol bør evalueres efter 3 måneders behandling (se afsnit 5.1). På dette tidspunkt bør dosis og behovet for fortsat behandling overvejes. Hvis behandlingen afbrydes i mere end et par dage bør re-initiering ske med dosistitrering som beskrevet ovenfor.

### **Børn og unge**

Adartrel er ikke anbefalet til brug hos børn under 18 år p.g.a. mangel på data vedrørende sikkerhed og effekt.

### **Ældre**

Ropiniroleclearance er nedsat hos patienter over 65 år. Dosisforøgelse bør være gradvis og titreres mod det symptomatiske respons.

### **Nedsat nyrefunktion**

Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance mellem 30 og 50 ml/min) er dosisjustering ikke nødvendig.

## **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min).

Svær nedsat leverfunktion.

## **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ropinirol bør ikke bruges til behandling af neuroleptisk akathisia og tasikinesia (neuroleptisk induceret ufrivillig trang til at gå), eller sekundær Restless Legs Syndrome (for eksempel forårsaget af nyresvigt, jernmangel eller graviditet).

Ved behandling med ropinirol er observeret paradoksalt forværring af Restless Legs Syndrome, hvor symptomerne begynder tidligere på dagen end forventet (augmentation) og symptomerne vender tilbage tidligt på morgenen (rebound effekt). Hvis dette sker, skal behandlingen vurderes og dosisjustering eller seponering må overvejes.

Ved Parkinsons sygdom er ropinirol – ikke almindeligt - sat i forbindelse med somnolens og episoder, hvor patienten pludseligt falder i søvn (se sektion 4.8), men ved Restless Legs Syndrome er dette fænomen meget sjældent. Patienterne skal imidlertid informeres om dette fænomen, og de bør rådes til at være forsigtige, hvis de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, mens de er i behandling med Ropinirol. Patienter, der har oplevet somnolens og/eller episoder, hvor de pludseligt falder i søvn, skal undlade at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Reduktion af dosis eller seponering af behandlingen bør desuden overvejes.

Patienter med svære psykotiske lidelser bør kun behandles med dopaminagonister, såfremt potentielle fordele opvejer risici.

Ropinirol skal gives med forsigtighed til patienter med moderat leversvigt. Bivirkninger skal følges nøje.

Da tabletterne indeholder laktose, bør produktet ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose / galactose malabsorption.

På grund af risiko for hypotension, bør patienter med alvorlig kardiovaskulær sygdom (specielt hjerteinsufficiens) behandles med forsigtighed.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Ropinirol metaboliseres fortrinsvis af cytochrom P450 isoenzymet CYP1A2. Et farmakokinetisk studie (med en dosis på 2 mg ropinirol 3 gange daglig) viste, at ciprofloxacin øgede C<sub>max</sub> og AUC for ropinirol med henholdsvis 60% og 84% med en potentiel risiko for bivirkninger. Hos patienter, der allerede får

ropinirol, kan det derfor være nødvendigt at justere dosis af ropinirol, når lægemidler der vides at hæmme CYP1A2, f.eks. ciprofloxacin, enoxacin eller fluvoxamin introduceres eller seponeres.

En farmakokinetisk interaktionsundersøgelse mellem ropinirol (med en dosis på 2 mg 3 gange daglig) og theofyllin, som repræsentant for et CYP1A2-substrat, viste ingen ændringer i farmakokinetikken af hverken ropinirol eller theofyllin. Derfor forventes det ikke at ropinirol vil udkonkurrere metabolismen af andre lægemidler som metaboliseres af CYP1A2.

Baseret på in-vitro data, har ropinirol kun lille potentiale for hæmning af cytochrom P450 ved terapeutiske doser. Derfor er det usandsynligt, at ropinirol vil påvirke andre lægemidlers farmakokinetik via en cytochrom P450 mekanisme.

Rygning vides at inducere CYP1A2 metabolisme. Hvis patienter holder op eller starter på at ryge under behandling med ropinirol, kan dosisjustering være nødvendig.

Forøgede plasmakoncentrationer af ropinirol er blevet observeret hos patienter behandlet med HRT (Hormone Replacement Therapy). Hos patienter i HRT-behandling, kan behandling med ropinirol initieres på normal vis. Imidlertid kan det blive nødvendigt at justere ropinirol dosis i overensstemmelse med klinisk respons, såfremt HRT ophører eller introduceres under behandling med ropinirol.

Ingen farmakokinetisk interaktion er observeret mellem ropinirol og domperidon (som bruges til behandling af kvalme og opkastning), som ville nødvendiggøre dosisjustering af et af lægemidlerne. Domperidon antagoniserer perifert den dopaminerge virkning af ropinirol og passerer ikke blod-hjernebarrieren, hvorfor det anvendes som antiemetikum hos patienter behandlet med centralt virkende dopaminagonister.

Neuroleptika og andre centralt aktive dopaminantagonister, som for eksempel sulpirid eller metoklopramid, kan formindske effektiviteten af ropinirol. Derfor bør samtidig brug af disse lægemidler og ropinirol undgås.

#### **4.6 Graviditet og amning**

Erfaringsgrundlaget for anvendelse af ropinirol til gravide er ringe.

Reproduktionstoksicitet er set i dyreforsøg (se afsnit 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Ropinirol bør kun anvendes på tvingende indikation.

Ropinirol bør ikke anvendes i ammeperioden.

Ropinirol kan hæmme amning.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Patienter i behandling med ropinirol og som har oplevet somnolens og/eller episoder med pludselig falden i søvn, skal oplyses om, at de skal undlade at føre motorkøretøj og undgå at deltage i aktiviteter (f.eks. betjening af maskiner), hvor nedsat opmærksomhed kan bringe deres eget eller andres liv og helbred i fare. Dette gælder så længe disse bivirkninger optræder (se også afsnit 4.4).

#### **4.8 Bivirkninger**

Bivirkningerne nedenfor er delt op i organklasser og hyppighed. Hyppigheden fra kliniske undersøgelser er bestemt som incidens i forhold til placebo og er klassificeret som: meget almindelig (>1/10) eller almindelig (>1/100 og <1/10) eller ikke almindelig (>1/1000 og <1/100).

Indenfor hver gruppe af bivirkninger med samme frekvens skal bivirkningerne opstilles efter hvor alvorlige bivirkningerne er. De mest alvorlige skal anføres først.

#### **Brug af ropinirol mod Restless Legs Syndrome**

I kliniske undersøgelser vedrørende RLS var den mest almindelige bivirkning kvalme (cirka 30% af patienterne). Bivirkningerne var milde til moderate og forbigående eller kom ved øgning af dosis. Få patienter gik ud af de kliniske undersøgelser på grund af bivirkninger.



I tabel 2 er listet de bivirkninger der er rapporteret for ropinirol i 12 ugers undersøgelser, og som optræder  $\geq 1\%$  over hyppigheden for placebo, eller som er rapporteret som ikke almindelig, men hvor det vides, at de er forbundet med ropinirol.

**Tabel 2: Bivirkninger rapporteret i 12-ugers RLS kliniske undersøgelser (ropinirol n=309, placebo n=307)**

<i>4.8.1.1.1 Psykiatriske lidelser</i>	
Almindelig	Nervøsitet
Ikke almindelig	Konfusion
<i>4.8.1.1.2 Lidelser i det centrale og perifere nervesystem</i>	
Almindelig	Synkope, somnolens, svimmelhed (inklusive vertigo)
<i>4.8.1.1.3 Vaskulære lidelser</i>	
Ikke almindelig	Postural hypotension, hypotension
<i>4.8.1.1.4 Gastrointestinale lidelser</i>	
Meget almindelig	Opkastning, kvalme,
Almindelig	Abdominalmerter
<i>4.8.1.1.5 Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted</i>	
Almindelig	Træthed

Hallucinationer forekom ikke almindeligt i en åben langtidsundersøgelse.

Ved behandling med ropinirol er observeret paradoksalt forværring af Restless Legs Syndrome, hvor symptomerne begynder tidligere på dagen end forventet (augmentation) og symptomerne vender tilbage tidligt på morgenen (rebound effekt).

### Behandling af bivirkninger

Hvis patienten oplever betydelige bivirkninger bør dosisreduktion overvejes. Hvis bivirkningerne fortager sig, kan der igen gradvist optitreres. Antikvalmemiddel, som for eksempel domperidon, kan bruges, om nødvendigt.

### Anden erfaring med ropinirol

Bivirkninger rapporteret ved brug til patienter med Parkinsons sygdom, enten som monoterapi eller som tillægsterapi i doser op til 24 mg/dag bestemt som incidens i forhold til placebo, er beskrevet nedenfor.

**Tabel 3: Bivirkninger rapporteret ved brug til patienter med Parkinsons sygdom i kliniske undersøgelser i doser op til 24 mg/dag**

<i>4.8.1.1.6 Psykiatriske lidelser</i>	
Almindelig	Hallucinationer, konfusion
Ikke almindelig	Øget libido
<i>4.8.1.1.7 Lidelser i det centrale og perifere nervesystem</i>	
Meget almindelig	Synkope, Dyskinesi, somnolens,
<i>4.8.1.1.8 Gastrointestinale lidelser</i>	
Meget almindelig	Kvalme
Almindelig	Opkastning, abdominalsmerter, halsbrand
<i>4.8.1.1.9 Generelle symptomer og forstyrrelser ved applikationssted</i>	
Almindelig	Ødem i ben

### Rapporter efter markedsføring

Ved Parkinsons sygdom er ropinirol forbundet med somnolens og har ikke almindeligt ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ ) været forbundet med udpræget somnolens i dagtimerne og pludselig indtræden af søvn, men ved behandling af Restless Legs Syndrome er dette fænomen meget sjældent ( $<1/10.000$ ).

Ikke almindeligt ( $>1/1000$  og  $<1/100$ ) er der i forbindelse med ropinirolbehandling rapporteret postural hypotension eller hypotension, sjældent i svær grad.

Meget sjældne ( $<1/10.000$ ) tilfælde af leverreaktioner, primært øgning af leverenzymmer, er rapporteret.

#### 4.9 Overdosering

Det antages, at symptomerne på overdosering med ropinirol er relateret til dets dopaminerge aktivitet. Disse symptomer kan lindres ved relevant behandling med dopamin antagonisters såsom neuroleptika eller metoklopramid.

### 5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

#### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Dopaminagonist.

ATC-kode: N04BC04

#### Virkningsmekanisme

Ropinirol er en non-ergolin dopamin D2/D3 agonist, som stimulerer striatale dopamin receptorer.

#### *Klinisk effekt*

Adartrel bør kun ordineres til patienter med moderat til svær idiopatisk Restless Legs Syndrome. Disse patienter klager typisk over søvnløshed eller svært ubehag i benene.

I de fire 12 ugers effektstudier blev patienter med Restless Legs Syndrome randomiseret til at få ropinirol eller placebo og effekten på scoren på IRLS skalaen i uge 12 blev sammenlignet med baseline. Middeldosis af ropinirol i patienterne med moderat til svær RLS var 2,0 mg/dag. Ved en kombineret analyse af patienter med moderat til svær RLS fra de fire 12-ugers undersøgelser var den tilnærmede behandlingsforskel for ændringen fra baseline i IRLS skalaens totale score uge 12 Last Observation Carried Forward (LOCF) Intention to Treat population -4,0 points (95% CI -5,6, -2,4,  $p<0,0001$ ; baseline og uge 12 LOCF middel IRLS points: ropinirol 28,4 og 13,5; placebo 28,2 og 17,4).

I en 12 ugers placebokontrolleret polysomnografiundersøgelse i Restless Legs Syndrome patienter blev effekten af ropinirolbehandling undersøgt på periodiske benbevægelser (PLM) i søvne.

Statistisk signifikant forskel i periodiske benbevægelser i søvne sås mellem ropinirol og placebo fra baseline til uge 12.

Der er ikke tilstrækkelige data tilgængelige til at bevise langtidseffekt af ropinirol i Restless Legs Syndrome (se sektion 4.2), men i en 36 ugers undersøgelse med patienter i fortsat behandling med ropinirol viste signifikant færre tilbagefald sammenlignet med patienter randomiseret til placebo (33% versus 58%,  $p=0,0156$ ).

En kombineret analyse af data fra de fire 12-ugers placebokontrollerede undersøgelser i moderat til svære Restless Legs Syndrome patienter viste, at patienter i ropinirolbehandling rapporterede signifikant forbedring i forhold til placebo på parametrene i Medical Outcome Study Sleep Scale (score på 0-100 undtagen søvnmængde). Den korrigerede behandlingsforskel mellem ropinirol og placebo var: Søvnforstyrrelse (-15,2, 95% CI -19,37, -10,94;  $p<0,0001$ ), søvnmængde (0,7 time, 95% CI 0,49, 0,94;  $p<0,0001$ ), søvnsufficiens (18,6, 95% CI 13,77, 23,45;  $p<0,0001$ ) og somnolens om dagen (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23;  $p<0,0001$ ).

Et rebound fænomen i forbindelse med seponering af ropinirol kan ikke udelukkes. Skønt middel IRLS total score 7-10 dage efter behandlingsstop var højere i ropinirolbehandlede patienter end i placebobehandlede patienter i kliniske undersøgelser, overskred sværhedsgraden af symptomerne efter behandlingsstop ikke baseline assessment i de ropinirolbehandlede patienter.

Størstedelen af patienterne i de kliniske forsøg var af kaukasisk oprindelse.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Absorption

Ropinirols biotilgængelighed er ca. 50% (36-57%) og gennemsnitlige peak koncentrationer (C<sub>max</sub>) af lægemidlet opnås ved en mediantid på 1.5 time efter dosering. Sammen med mad bliver C<sub>max</sub> forsinket omkring 2,6 time og peak plasma niveau reduceres med 25% uden effekt på den mængde der er biotilgængelig. Biotilgængeligheden af ropinirol varierer betydeligt mellem individer.

### Fordeling

Ropinirols plasma proteinbinding er ikke høj (<40%) og uden effekt på distributionen som er meget udtalt (distributionsvolumen er af størrelsesordenen 7 l/kg).

### Biotransformation

Ropinirol metaboliseres primært af den isoforme CYP1A2 af cytochrome P450. Ingen af de mange dannede metabolitter har indflydelse på effekten af produktet. Den primære metabolit er 100 gange mindre potent end ropinirol i dyremodeller til undersøgelse af den dopaminerge funktion.

### Elimination

Uomdannet ropinirol og metabolitter udskilles hovedsagelig via nyrerne. Eliminationshalveringstiden for ropinirol er gennemsnitlig 6 timer.

### Linearitet

Farmakokinetikken af ropinirol er overordnet lineær (C<sub>max</sub> og AUC) i det terapeutiske interval mellem 0,25 mg og 4 mg efter enkelt dosis og efter gentagne doser.

### Patientkarakteristika

Hos patienter over 65 år er reduktion af den systemiske clearance af ropinirol med omkring 30% mulig.

Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance mellem 30 og 50 ml/min) er der ikke set ændring i ropinirols farmakokinetik. Der er ingen tilgængelige data for patienter med svær nedsat nyrefunktion.

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Toksikologi: Den toksikologiske profil er principielt bestemt af lægemidlets farmakologiske profil: adfærsændringer, hypoprolactæmi, fald i blodtryk og hjertefrekvens, ptose og spytafsondring. Der blev kun i albinorotter observeret retinal degenerering i et langtidsstudie med høj dosering (50 mg/kg), sandsynligvis forbundet med en øget lyspåvirkning.

Gentoksicitet: Gentoksicitet blev ikke observeret i de sædvanlige standard in vitro og in vivo undersøgelser.

Karcinogenicitet: I et toårigt forsøg udført i mus og rotter i doser op til 50 mg/kg var der ingen tegn på karcinogen effekt i mus. Som eneste lægemiddelrelateret påvirkning sås i rotter Leydig cell hyperplasi og testikel adenom som et resultat af ropinirols hypoprolactinæmiske effekt. Disse påvirkninger anses for at være et species relateret fænomen og giver ikke anledning til risiko ved klinisk anvendelse af ropinirol.

Reproduktionstoksicitet: Administration af ropinirol til gravide rotter i toksiske doser for moderen resulterede i nedsat fødselsvægt ved 60 mg/kg (ca. 15 gange AUC af den maksimale humane dosering), øget føtal død ved 90 mg/kg (ca. 25 gange AUC af den maksimale humane dosering) og malformationer af fingre og tæer ved 150 mg/kg (ca. 40 gange AUC af den maksimale humane dosering). Der var ingen teratogene effekter i rotter ved 120 mg/kg (ca. 30 gange AUC af den maksimale humane dosering) og ingen indikation af effekt på udvikling hos kanin.

## 6 FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

## **6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer**

### **Tabletkerner**

Lactose monohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Natrium croscarmellose

Magnesiumstearat.

### **Filmovertæk**

Hypromellose

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

Jernoxid gul (E172)

Jernoxid rød (E172).

## **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

2 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved over 25°C.

Opbevares i den originale emballage

## **6.5 Emballage (art og indhold)**

PVC/PCTFE/Aluminium blister med 28 eller 84 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse**

Ingen særlige forholdsregler.

## **7 INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles

78163 Marly-le Roi Cedex

France

Tel +33 1 39 178000

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

## **8 MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

<[Udfyldes nationalt]>

## **9 DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

<DD,MM,ÅÅ><DD, måned, ÅR>

<[Udfyldes nationalt]>

## **10 DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

<MM/ÅÅ>

<[Udfyldes nationalt]>

## **B. MÆRKNING PÅ EMBALLAGE**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Adartrel 0,25 mg filmovertrukne tabletter  
Ropinirol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 0,25 mg ropinirol (som hydrochlorid)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette produkt indeholder lactose  
Se indlægssedlen for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

2 filmovertrukne tabletter  
12 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oralt brug

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Skal tages som anbefalet af lægen

**8. UDLØBSDATO**

exp {MM YYYY}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved over 25°C  
Opbevares i den originale emballage

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Ikke relevant

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

<[Udfyldes nationalt]>

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

<[Udfyldes nationalt]>

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

<[Udfyldes nationalt]>

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

<[Udfyldes nationalt]>



**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Adartrel 0,25 mg filmovertrukne tabletter  
Ropinirol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

**3. UDLØBSDATO**

exp {MM YYYY}

**4. BATCHNUMMER**

lot {XXXXXX}

**5. ANDET**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Adartrel 0,5 mg filmovertrukne tabletter  
Ropinirol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 0,5 mg ropinirol (som hydrochlorid)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette produkt indeholder lactose  
Se indlægssedlen for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oralt brug

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Skal tages som anbefalet af lægen

**8. UDLØBSDATO**

exp {MM YYYY}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved over 25°C  
Opbevares i den originale emballage

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Ikke relevant

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

<[Udfyldes nationalt]>

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

<[Udfyldes nationalt]>

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

<[Udfyldes nationalt]>

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

<[Udfyldes nationalt]>

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Adartrel 0,5 mg filmovertrukne tabletter  
Ropinirol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

**3. UDLØBSDATO**

exp {MM YYYY}

**4. BATCHNUMMER**

lot {XXXXXX}

**5. ANDET**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Adartrel 1 mg filmovertrukne tabletter  
Ropinirol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 1 mg ropinirol (som hydrochlorid)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette produkt indeholder lactose  
Se indlægssedlen for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVÆJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oralt brug

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Skal tages som anbefalet af lægen

**8. UDLØBSDATO**

exp {MM YYYY}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved over 25°C  
Opbevares i den originale emballage

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Ikke relevant

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

<[Udfyldes nationalt]>

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

<[Udfyldes nationalt]>

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

<[Udfyldes nationalt]>

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

<[Udfyldes nationalt]>

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Adartrel 1 mg filmovertrukne tabletter  
Ropinirol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

**3. UDLØBSDATO**

exp {MM YYYY}

**4. BATCHNUMMER**

lot {XXXXXX}

**5. ANDET**

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Adartrel 2 mg filmovertrukne tabletter  
Ropinirol

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 2 mg ropinirol (som hydrochlorid)

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Dette produkt indeholder lactose  
Se indlægssedlen for yderligere information

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter  
84 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Til oralt brug

**6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

Skal tages som anbefalet af lægen

**8. UDLØBSDATO**

exp {YYYYYY}

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Må ikke opbevares ved over 25°C  
Opbevares i den originale emballage

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**

Ikke relevant



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

<[Udfyldes nationalt]>

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

<[Udfyldes nationalt]>

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

<[Udfyldes nationalt]>

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

<[Udfyldes nationalt]>

**MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Adartrel 2 mg filmovertrukne tabletter  
Ropinirol

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

**3. UDLØBSDATO**

exp {MM YYYY}

**4. BATCHNUMMER**

lot {XXXXXX}

**5. ANDET**

## **C. INDLÆGSSEDDEL**

## INDLÆGSSEDDEL

### **Adartrel 0,25 mg filmovertrukne tabletter** Ropinirol (som hydrochlorid)

**Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden du begynder at tage dette lægemiddel.**

- Gem indlægssedlen. Du får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakt din læge eller apotek, hvis du har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til dig personligt. Du bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som dine egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til din læge eller apotek.

#### **Denne indlægsseddel fortæller:**

1. Hvad Adartrel er, og hvad det anvendes til
2. Hvad du skal gøre, før du begynder at tage Adartrel
3. Hvordan du tager Adartrel
4. Hvilke mulige bivirkninger har
5. Hvordan du opbevarer Adartrel
6. Yderligere oplysninger

## **1 HVAD ADARTREL ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL**

Adartrel hører til den gruppe af medicin som kaldes dopaminagonister. Dopaminagonister virker som det naturligt forekommende stof i hjernen: Dopamin.

Adartrel bruges til behandling af moderat til svær idiopatisk (dvs af ukendt oprindelse) Restless Legs Syndrome.

Moderat til svær Restless Legs Syndrome viser sig ofte ved søvnproblemer eller svært ubehag i arme eller ben.

Ved Restless Legs Syndrome har man en uimodståelig trang til at bevæge benene og somme tider også armene, normalt ledsaget af ubehag i form af snurren, prikken eller en brændende fornemmelse. Dette forekommer når man hviler sig eller er inaktiv, for eksempel når man sidder eller ligger ned, og er værst om aftenen eller om natten. Normalt er den eneste lindring at gå rundt eller at bevæge ben og arme, hvilket ofte fører til problemer med at sove om natten.

Adartrel lindrer ubehaget og mindsker trangten til at bevæge ben og arme, som forstyrrer nattesøvnen.

## **2 HVAD DU SKAL GØRE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ADARTREL**

#### **Du bør ikke tage Adartrel:**

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for det aktive indholdsstof, ropinirol, eller et af de øvrige indholdstoffer i Adartrel
- hvis du har en svær leversygdom
- hvis du har en svær nyresygdom

Hvis du er i tvivl, så spørg lægen.

#### **Vær særlig forsigtig med at anvende Adartrel:**

Inden du begynder at tage medicinen, så fortæl lægen lægen, hvis du:

- er gravid eller tror du er gravid
- du ammer
- er overfølsom over for visse sukkerarter (f.eks. lactose)
- har en leversygdom
- hvis du har alvorlige hjerteproblemer
- hvis du har eller har haft en alvorlig mental sygdom

I disse tilfælde skal lægen overvåge behandlingen omhyggeligt.

Under behandling med Adartrel skal du være særlig opmærksom, hvis du skal køre eller håndtere maskiner. Hvis du er meget søvngig eller pludselig falder i søvn uden varsel, så lad være med at køre eller bruge maskiner. Kontakt lægen.

Hvis dine symptomer bliver værre i forbindelse med behandlingen, eller starter tidligere på dagen, efter kortere tids hvile, eller generer andre steder på kroppen, bør du tale med lægen om at justere dosis af Adartrel.

### **Anvendelse af anden medicin**

Hvis du tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør du oplyse din læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler. Virkningen af Adartrel kan øges eller mindskes sammen med anden medicin, og virkningen af anden medicin kan påvirkes af Adartrel.

Dette gælder for:

- ciprofloxacin (et antibiotikum)
- enoxacin (et antibiotikum)
- fluvoxamin (et lægemiddel til behandling af depression)
- teofyllin (et lægemiddel til behandling af astma)
- hormon substitutionsbehandling (HRT)
- antipsykotika og andre lægemidler som blokerer dopamin i hjernen (for eksempel sulpirid eller metoklopramid)
- Fortæl lægen, hvis:
- du får anden medicin for Restless Legs Syndrome
- hvis du stopper eller begynder på at ryge mens du tager Adartrel. Det kan være nødvendigt at justere dosis
- du får Adartrel, og lægen vil ordinere dig anden medicin.

### **Hvordan man tager Adartrel sammen med mad og drikkevarer**

Hvis du tager Adartrel sammen med mad kan det mindske tendensen til at få kvalme eller opkastning.

### **Graviditet**

Du må ikke tage Adartrel, hvis du er gravid. Adartrel må kun bruges under graviditet hvis lægen har vurderet den gavn du kan have af det og den potentielle risiko som fosteret udsættes for.

**Fortæl straks lægen, hvis du er gravid, hvis du tror, du er gravid eller hvis du planlægger at blive gravid. Lægen vil råde dig til at holde op med at tage Adartrel.**

### **Amning**

Hvis du ammer, må du ikke tage Adartrel, da mælkeproduktionen kan påvirkes.

Fortæl straks lægen, hvis du ammer eller hvis du planlægger at amme dit barn. Lægen vil råde dig til at holde op med at tage Adartrel.

## **Bilkørsel og betjening af maskiner**

Adartrel kan hos enkelte give bivirkninger, som kan påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken. Adartrel kan give ekstrem søvnighed og risiko for pludselig at falde i søvn uden varsel. Hvis du har mærket dette må du ikke køre bil eller bringe dig selv i en situation, hvor søvnighed eller det at falde i søvn kan give risiko for alvorlige skader eller død (for eksempel brug af maskiner). Kontakt lægen.

## **Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i Adartrel**

Patienter der er intolerante over for laktose, skal lægge mærke til, at hver Adartrel tablet indeholder en lille mængde lactose. Kontakt lægen før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **Børn**

Brug af Adartrel til børn med Restless Legs Syndrome er ikke undersøgt og derfor ordineres Adartrel normalt ikke til børn under 18 år.

## **3 HVORDAN DU TAGER ADARTREL**

Adartrel bør altid tages i nøje overensstemmelse med din læges instruktioner. Du bør konsultere din læge eller apotek, hvis du er usikker.

Tag Adartrel en gang daglig, hver dag og omtrent på samme tidspunkt hver dag. Adartrel tages som regel lige før sengetid, men kan tages op til tre timer før.

Slug tabletten hel med et glas vand. Adartrel kan tages sammen med eller uden mad. Tages Adartrel sammen med mad kan kvalme i nogen grad undgås. Kvalme er en mulig bivirkning ved Adartrel. Tyg ikke tabletterne.

Den præcise dosis Adartrel man skal tage, varierer fra patient til patient. Lægen vil afgøre hvilken dosis du skal tage hver dag, og du bør altid følge lægens anvisninger. Når du starter med at tage Adartrel, vil dosis blive øget gradvist.

Man starter med 0,25 mg en gang dagligt. Efter to dage kan lægen øge dosis til 0,5 mg en gang dagligt i resten af den første uge. Derefter kan lægen fortsætte med at øge dosis gradvist med 0,5mg pr uge over 3 uger op til en dosis på 2 mg pr dag. Nogle patienter har brug for op til 4 mg pr dag. Efter 3 måneders behandling med Adartrel, kan lægen – afhængig af hvordan du har det – justere dosis eller afbryde behandlingen.

Husk at tage medicinen. Hvis du har problemer med at huske at tage din medicin, så spørg apoteket til råds.

Du bør fortsætte med at tage din medicin selvom du ikke får det bedre, da det kan tage et antal uger inden den virker. Hvis du har en fornemmelse af, at virkningen af Adartrel er for kraftig eller for svag, så tal med lægen eller apoteket om det. Tag ikke flere tabletter end lægen har anbefalet.

## **Hvis du tager mere Adartrel end du bør**

Hvis man har taget en overdosis kan man få kvalme eller kaste op, blive ør eller rundtosset, føle sig døsigt eller træt, få mavepine, besvime eller blive nervøs.

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere Adartrel end der står i denne vejledning eller mere end lægen har foreskrevet, eller hvis en anden har taget medicinen. Vis dem pakningen.

## **Hvis De glemmer at tage Adartrel**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du finder ud af, at du har glemt at tage din dosis Adartrel, så lad være med at tage en ekstra dosis, men tag i stedet din næste dosis til sædvanlig tid. Hvis du har glemt at tage Adartrel i mere end få dage, så tal med din læge om, hvordan du skal starte behandlingen igen.

### **Hvis du holder op med at tage Adartrel**

Hvis symptomerne bliver værre efter at du er stoppet med at tage Adartrel, så kontakt lægen.

Spørg din læge eller apotek, hvis du har yderligere spørgsmål.

## **4 HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER ADARTREL HAR**

Som alle andre lægemidler kan Adartrel have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Fortæl lægen hvis du oplever bivirkninger som bekymrer dig. De mere almindelige bivirkninger af Adartrel kan forekomme i starten af behandlingen eller når dosis øges. Bivirkningerne er generelt milde og forbigående.

De mest almindelige bivirkninger er:

- kvalme eller opkastning
- svimmelhed
- søvnighed
- træthed (mental eller fysisk træthed)
- mavesmerter
- synkope (kortvarigt bevidsthedstab)
- nervøsitet

Ikke almindelige bivirkninger er forvirring og oplevelse af hallucinationer. Adartrel kan også give blodtryksfald, som kan vise sig ved at du føler dig svimmel eller besvimer, når du rejser dig fra siddende eller liggende stilling.

Under behandling med Adartrel kan du opleve at symptomerne bliver værre, eller starter tidligere på dagen, efter kortere tids hvile, eller generer andre steder på kroppen. Hvis dette sker, bør du tale med lægen om at justere dosis af Adartrel.

Hvis dine symptomer bliver værre efter du er stoppet med at tage Adartrel, så kontakt lægen.

Meget sjældent er der set ændret leverfunktion (unormale blodprøver).

Adartrel kan give overvældende søvnighed i løbet af dagen, og meget sjældent kan dette føre til at du pludselig falder i søvn uden forudgående varsel.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til din læge eller apotek.

## **5 HVORDAN DU OPBEVARER ADARTREL**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke efter udløbsdatoen, som er angivet på æsken flasken. Udløbsdatoen referer til den sidste dag i den pågældende måned.

Må ikke opbevares ved over 25°C.

Opbevares i den originale pakning

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg dit apotek hvad du skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

## **6 YDERLIGERE OPLYSNINGER**

### **Hvad Adartrel indeholder**

- Det aktive stof er ropinirol (som hydrochlorid)

- De øvrige indholdsstoffer er

Tabletterne: Lactose monohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, natrium croscarmellose, magnesiumstearat

Filmovertræk: Hypromellose, macrogol 400, titandioxid (E171), polysorbat 80 (E433)

### **Produktets udseende og pakningstørrelse**

Hvid oval tablet mærket ”GS” på den ene side og ”MLE” på den anden. Hver pakke indeholder 2 eller 12 tabletter. Det er ikke alle pakningsstørrelser, som er markedsført.

### **Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelse:

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles

78163 Marly-le Roi Cedex

France

Tel +33 1 39 178000

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

Fremstiller:

SmithKline Beecham Pharmaceuticals,

Manor Royal, Crawley,

West Sussex RH10 9QJ, United Kingdom

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den { MM/ÅÅÅÅ }**



## INDLÆGSSEDDEL

### Adartrel 0,5 mg filmovertrukne tabletter Ropinirol (som hydrochlorid)

**Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden du begynder at tage dette lægemiddel.**

- Gem indlægssedlen. Du får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakt din læge eller apotek, hvis du har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til dig personligt. Du bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som dine egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til din læge eller apotek.

#### **Denne indlægsseddel fortæller:**

1. Hvad Adartrel er, og hvad det anvendes til
2. Hvad du skal gøre, før du begynder at tage Adartrel
3. Hvordan du tager Adartrel
4. Hvilke mulige bivirkninger har
5. Hvordan du opbevarer Adartrel
6. Yderligere oplysninger

## **1 HVAD ADARTREL ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL**

Adartrel hører til den gruppe af medicin som kaldes dopaminagonister. Dopaminagonister virker som det naturligt forekommende stof i hjernen: Dopamin.

Adartrel bruges til behandling af moderat til svær idiopatisk (dvs af ukendt oprindelse) Restless Legs Syndrome.

Moderat til svær Restless Legs Syndrome viser sig ofte ved søvnproblemer eller svært ubehag i arme eller ben.

Ved Restless Legs Syndrome har man en uimodståelig trang til at bevæge benene og somme tider også armene, normalt ledsaget af ubehag i form af snurren, prikken eller en brændende fornemmelse. Dette forekommer når man hviler sig eller er inaktiv, for eksempel når man sidder eller ligger ned, og er værst om aftenen eller om natten. Normalt er den eneste lindring at gå rundt eller at bevæge ben og arme, hvilket ofte fører til problemer med at sove om natten.

Adartrel lindrer ubehaget og mindsker trangten til at bevæge ben og arme, som forstyrrer nattesøvnen.

## **2 HVAD DU SKAL GØRE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ADARTREL**

#### **Du bør ikke tage Adartrel:**

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for det aktive indholdsstof, ropinirol, eller et af de øvrige indholdsstoffer i Adartrel
- hvis du har en svær leversygdom
- hvis du har en svær nyresygdom

Hvis du er i tvivl, så spørg lægen.

#### **Vær særlig forsigtig med at anvende Adartrel:**

Inden du begynder at tage medicinen, så fortæl lægen lægen, hvis du:

- er gravid eller tror du er gravid

- du ammer
- er overfølsom over for visse sukkerarter (f.eks. lactose)
- har en leversygdom
- hvis du har alvorlige hjerteproblemer
- hvis du har eller har haft en alvorlig mental sygdom

I disse tilfælde skal lægen overvåge behandlingen omhyggeligt.

Under behandling med Adartrel skal du være særlig opmærksom, hvis du skal køre eller håndtere maskiner. Hvis du er meget søvrig eller pludselig falder i søvn uden varsel, så lad være med at køre eller bruge maskiner. Kontakt lægen.

Hvis dine symptomer bliver værre i forbindelse med behandlingen, eller starter tidligere på dagen, efter kortere tids hvile, eller generer andre steder på kroppen, bør du tale med lægen om at justere dosis af Adartrel.

### **Anvendelse af anden medicin**

Hvis du tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør du oplyse din læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler. Virkningen af Adartrel kan øges eller mindskes sammen med anden medicin, og virkningen af anden medicin kan påvirkes af Adartrel.

Dette gælder for:

- ciprofloxacin (et antibiotikum)
- enoxacin (et antibiotikum)
- fluvoxamin (et lægemiddel til behandling af depression)
- teofyllin (et lægemiddel til behandling af astma)
- hormon substitutionsbehandling (HRT)
- antipsykotika og andre lægemidler som blokerer dopamin i hjernen (for eksempel sulpirid eller metoklopramid)
- Fortæl lægen, hvis:
- du får anden medicin for Restless Legs Syndrome
- hvis du stopper eller begynder på at ryge mens du tager Adartrel. Det kan være nødvendigt at justere dosis
- du får Adartrel, og lægen vil ordinere dig anden medicin.

### **Hvordan man tager Adartrel sammen med mad og drikkevarer**

Hvis du tager Adartrel sammen med mad kan det mindske tendensen til at få kvalme eller opkastning.

### **Graviditet**

Du må ikke tage Adartrel, hvis du er gravid. Adartrel må kun bruges under graviditet hvis lægen har vurderet den gavn du kan have af det og den potentielle risiko som fosteret udsættes for.

**Fortæl straks lægen, hvis du er gravid, hvis du tror, du er gravid eller hvis du planlægger at blive gravid. Lægen vil råde dig til at holde op med at tage Adartrel.**

### **Amning**

Hvis du ammer, må du ikke tage Adartrel, da mælkeproduktionen kan påvirkes.

Fortæl straks lægen, hvis du ammer eller hvis du planlægger at amme dit barn. Lægen vil råde dig til at holde op med at tage Adartrel.

## **Bilkørsel og betjening af maskiner**

Adartrel kan hos enkelte give bivirkninger, som kan påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken. Adartrel kan give ekstrem søvnighed og risiko for pludselig at falde i søvn uden varsel. Hvis du har mærket dette må du ikke køre bil eller bringe dig selv i en situation, hvor søvnighed eller det at falde i søvn kan give risiko for alvorlige skader eller død (for eksempel brug af maskiner). Kontakt lægen.

## **Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i Adartrel**

Patienter der er intolerante over for laktose, skal lægge mærke til, at hver Adartrel tablet indeholder en lille mængde lactose. Kontakt lægen før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **Børn**

Brug af Adartrel til børn med Restless Legs Syndrome er ikke undersøgt og derfor ordineres Adartrel normalt ikke til børn under 18 år.

## **3 HVORDAN DU TAGER ADARTREL**

Adartrel bør altid tages i nøje overensstemmelse med din læges instruktioner. Du bør konsultere din læge eller apotek, hvis du er usikker.

Tag Adartrel en gang daglig, hver dag og omtrent på samme tidspunkt hver dag. Adartrel tages som regel lige før sengetid, men kan tages op til tre timer før.

Slug tabletten hel med et glas vand. Adartrel kan tages sammen med eller uden mad. Tages Adartrel sammen med mad kan kvalme i nogen grad undgås. Kvalme er en mulig bivirkning ved Adartrel. Tyg ikke tabletterne.

Den præcise dosis Adartrel man skal tage, varierer fra patient til patient. Lægen vil afgøre hvilken dosis du skal tage hver dag, og du bør altid følge lægens anvisninger. Når du starter med at tage Adartrel, vil dosis blive øget gradvist.

Man starter med 0,25 mg en gang dagligt. Efter to dage kan lægen øge dosis til 0,5 mg en gang dagligt i resten af den første uge. Derefter kan lægen fortsætte med at øge dosis gradvist med 0,5mg pr uge over 3 uger op til en dosis på 2 mg pr dag. Nogle patienter har brug for op til 4 mg pr dag. Efter 3 måneders behandling med Adartrel, kan lægen – afhængig af hvordan du har det – justere dosis eller afbryde behandlingen.

Husk at tage medicinen. Hvis du har problemer med at huske at tage din medicin, så spørg apoteket til råds.

Du bør fortsætte med at tage din medicin selvom du ikke får det bedre, da det kan tage et antal uger inden den virker. Hvis du har en fornemmelse af, at virkningen af Adartrel er for kraftig eller for svag, så tal med lægen eller apoteket om det. Tag ikke flere tabletter end lægen har anbefalet.

## **Hvis du tager mere Adartrel end du bør**

Hvis man har taget en overdosis kan man få kvalme eller kaste op, blive ør eller rundtosset, føle sig døsigt eller træt, få mavepine, besvime eller blive nervøs.

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere Adartrel end der står i denne vejledning eller mere end lægen har foreskrevet, eller hvis en anden har taget medicinen. Vis dem pakningen.

## **Hvis De glemmer at tage Adartrel**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du finder ud af, at du har glemt at tage din dosis Adartrel, så lad være med at tage en ekstra dosis, men tag i stedet din næste dosis til sædvanlig tid. Hvis du har glemt at tage Adartrel i mere end få dage, så tal med din læge om, hvordan du skal starte behandlingen igen.

## **Hvis du holder op med at tage Adartrel**

Hvis symptomerne bliver værre efter at du er stoppet med at tage Adartrel, så kontakt lægen.

Spørg din læge eller apotek, hvis du har yderligere spørgsmål.

## **4 HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER ADARTREL HAR**

Som alle andre lægemidler kan Adartrel have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Fortæl lægen hvis du oplever bivirkninger som bekymrer dig. De mere almindelige bivirkninger af Adartrel kan forekomme i starten af behandlingen eller når dosis øges. Bivirkningerne er generelt milde og forbigående.

De mest almindelige bivirkninger er:

- kvalme eller opkastning
- svimmelhed
- søvnighed
- træthed (mental eller fysisk træthed)
- mavesmerter
- synkope (kortvarigt bevidsthedstab)
- nervøsitet

Ikke almindelige bivirkninger er forvirring og oplevelse af hallucinationer. Adartrel kan også give blodtryksfald, som kan vise sig ved at du føler dig svimmel eller besvimer, når du rejser dig fra siddende eller liggende stilling.

Under behandling med Adartrel kan du opleve at symptomerne bliver værre, eller starter tidligere på dagen, efter kortere tids hvile, eller generer andre steder på kroppen. Hvis dette sker, bør du tale med lægen om at justere dosis af Adartrel.

Hvis dine symptomer bliver værre efter du er stoppet med at tage Adartrel, så kontakt lægen.

Meget sjældent er der set ændret leverfunktion (unormale blodprøver).

Adartrel kan give overvældende søvnighed i løbet af dagen, og meget sjældent kan dette føre til at du pludselig falder i søvn uden forudgående varsel.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til din læge eller apotek.

## **5 HVORDAN DU OPBEVARER ADARTREL**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke efter udløbsdatoen, som er angivet på æsken flasken. Udløbsdatoen referer til den sidste dag i den pågældende måned.

Må ikke opbevares ved over 25°C.

Opbevares i den originale pakning

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg dit apotek hvad du skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

## **6 YDERLIGERE OPLYSNINGER**

### **Hvad Adartrel indeholder**

- Det aktive stof er ropinirol (som hydrochlorid)

- De øvrige indholdsstoffer er

Tabletkerne: Lactose monohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natrium croscarmellose, magnesiumstearat

Filmovertræk: Hypromellose, macrogol 400, titandioxid (E171), jernoxid gul (E172), jernoxid rød (E172), indigocarmin (E132)

### **Produktets udseende og pakningstørrelse**

Gul oval tablet mærket ”GS” på den ene side og ”TES” på den anden. Hver pakke indeholder 28 eller 84 tabletter. Det er ikke alle pakningsstørrelser, som er markedsført.

### **Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelse:

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles

78163 Marly-le Roi Cedex

France

Tel +33 1 39 178000

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

Fremstiller:

SmithKline Beecham Pharmaceuticals,

Manor Royal, Crawley,

West Sussex RH10 9QJ, United Kingdom

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den { MM/ÅÅÅÅ }**

## INDLÆGSSEDDEL

### **Adartrel 1 mg filmovertrukne tabletter** Ropinirol (som hydrochlorid)

**Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden du begynder at tage dette lægemiddel.**

- Gem indlægssedlen. Du får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakt din læge eller apotek, hvis du har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til dig personligt. Du bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som dine egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til din læge eller apotek.

#### **Denne indlægsseddel fortæller:**

1. Hvad Adartrel er, og hvad det anvendes til
2. Hvad du skal gøre, før du begynder at tage Adartrel
3. Hvordan du tager Adartrel
4. Hvilke mulige bivirkninger har
5. Hvordan du opbevarer Adartrel
6. Yderligere oplysninger

## **1 HVAD ADARTREL ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL**

Adartrel hører til den gruppe af medicin som kaldes dopaminagonister. Dopaminagonister virker som det naturligt forekommende stof i hjernen: Dopamin.

Adartrel bruges til behandling af moderat til svær idiopatisk (dvs af ukendt oprindelse) Restless Legs Syndrome.

Moderat til svær Restless Legs Syndrome viser sig ofte ved søvnproblemer eller svært ubehag i arme eller ben.

Ved Restless Legs Syndrome har man en uimodståelig trang til at bevæge benene og somme tider også armene, normalt ledsaget af ubehag i form af snurren, prikken eller en brændende fornemmelse. Dette forekommer når man hviler sig eller er inaktiv, for eksempel når man sidder eller ligger ned, og er værst om aftenen eller om natten. Normalt er den eneste lindring at gå rundt eller at bevæge ben og arme, hvilket ofte fører til problemer med at sove om natten.

Adartrel lindrer ubehaget og mindsker trangten til at bevæge ben og arme, som forstyrrer nattesøvnen.

## **2 HVAD DU SKAL GØRE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ADARTREL**

#### **Du bør ikke tage Adartrel:**

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for det aktive indholdsstof, ropinirol, eller et af de øvrige indholdsstoffer i Adartrel
- hvis du har en svær leversygdom
- hvis du har en svær nyresygdom

Hvis du er i tvivl, så spørg lægen.

#### **Vær særlig forsigtig med at anvende Adartrel:**

Inden du begynder at tage medicinen, så fortæl lægen lægen, hvis du:

- er gravid eller tror du er gravid

- du ammer
- er overfølsom over for visse sukkerarter (f.eks. lactose)
- har en leversygdom
- hvis du har alvorlige hjerteproblemer
- hvis du har eller har haft en alvorlig mental sygdom

I disse tilfælde skal lægen overvåge behandlingen omhyggeligt.

Under behandling med Adartrel skal du være særlig opmærksom, hvis du skal køre eller håndtere maskiner. Hvis du er meget søvrig eller pludselig falder i søvn uden varsel, så lad være med at køre eller bruge maskiner. Kontakt lægen.

Hvis dine symptomer bliver værre i forbindelse med behandlingen, eller starter tidligere på dagen, efter kortere tids hvile, eller generer andre steder på kroppen, bør du tale med lægen om at justere dosis af Adartrel.

### **Anvendelse af anden medicin**

Hvis du tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør du oplyse din læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler. Virkningen af Adartrel kan øges eller mindskes sammen med anden medicin, og virkningen af anden medicin kan påvirkes af Adartrel.

Dette gælder for:

- ciprofloxacin (et antibiotikum)
- enoxacin (et antibiotikum)
- fluvoxamin (et lægemiddel til behandling af depression)
- teofyllin (et lægemiddel til behandling af astma)
- hormon substitutionsbehandling (HRT)
- antipsykotika og andre lægemidler som blokerer dopamin i hjernen (for eksempel sulpirid eller metoklopramid)
- Fortæl lægen, hvis:
  - du får anden medicin for Restless Legs Syndrome
  - hvis du stopper eller begynder på at ryge mens du tager Adartrel. Det kan være nødvendigt at justere dosis
  - du får Adartrel, og lægen vil ordinere dig anden medicin.

### **Hvordan man tager Adartrel sammen med mad og drikkevarer**

Hvis du tager Adartrel sammen med mad kan det mindske tendensen til at få kvalme eller opkastning.

### **Graviditet**

Du må ikke tage Adartrel, hvis du er gravid. Adartrel må kun bruges under graviditet hvis lægen har vurderet den gavn du kan have af det og den potentielle risiko som fosteret udsættes for.

**Fortæl straks lægen, hvis du er gravid, hvis du tror, du er gravid eller hvis du planlægger at blive gravid. Lægen vil råde dig til at holde op med at tage Adartrel.**

### **Amning**

Hvis du ammer, må du ikke tage Adartrel, da mælkeproduktionen kan påvirkes.

Fortæl straks lægen, hvis du ammer eller hvis du planlægger at amme dit barn. Lægen vil råde dig til at holde op med at tage Adartrel.

## **Bilkørsel og betjening af maskiner**

Adartrel kan hos enkelte give bivirkninger, som kan påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken. Adartrel kan give ekstrem søvnighed og risiko for pludselig at falde i søvn uden varsel. Hvis du har mærket dette må du ikke køre bil eller bringe dig selv i en situation, hvor søvnighed eller det at falde i søvn kan give risiko for alvorlige skader eller død (for eksempel brug af maskiner). Kontakt lægen.

## **Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i Adartrel**

Patienter der er intolerante over for laktose, skal lægge mærke til, at hver Adartrel tablet indeholder en lille mængde laktose. Kontakt lægen før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **Børn**

Brug af Adartrel til børn med Restless Legs Syndrome er ikke undersøgt og derfor ordineres Adartrel normalt ikke til børn under 18 år.

## **3 HVORDAN DU TAGER ADARTREL**

Adartrel bør altid tages i nøje overensstemmelse med din læges instruktioner. Du bør konsultere din læge eller apotek, hvis du er usikker.

Tag Adartrel en gang daglig, hver dag og omtrent på samme tidspunkt hver dag. Adartrel tages som regel lige før sengetid, men kan tages op til tre timer før.

Slug tabletten hel med et glas vand. Adartrel kan tages sammen med eller uden mad. Tages Adartrel sammen med mad kan kvalme i nogen grad undgås. Kvalme er en mulig bivirkning ved Adartrel. Tyg ikke tabletterne.

Den præcise dosis Adartrel man skal tage, varierer fra patient til patient. Lægen vil afgøre hvilken dosis du skal tage hver dag, og du bør altid følge lægens anvisninger. Når du starter med at tage Adartrel, vil dosis blive øget gradvist.

Man starter med 0,25 mg en gang dagligt. Efter to dage kan lægen øge dosis til 0,5 mg en gang dagligt i resten af den første uge. Derefter kan lægen fortsætte med at øge dosis gradvist med 0,5mg pr uge over 3 uger op til en dosis på 2 mg pr dag. Nogle patienter har brug for op til 4 mg pr dag. Efter 3 måneders behandling med Adartrel, kan lægen – afhængig af hvordan du har det – justere dosis eller afbryde behandlingen.

Husk at tage medicinen. Hvis du har problemer med at huske at tage din medicin, så spørg apoteket til råds.

Du bør fortsætte med at tage din medicin selvom du ikke får det bedre, da det kan tage et antal uger inden den virker. Hvis du har en fornemmelse af, at virkningen af Adartrel er for kraftig eller for svag, så tal med lægen eller apoteket om det. Tag ikke flere tabletter end lægen har anbefalet.

## **Hvis du tager mere Adartrel end du bør**

Hvis man har taget en overdosis kan man få kvalme eller kaste op, blive ør eller rundtosset, føle sig døsigt eller træt, få mavepine, besvime eller blive nervøs.

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere Adartrel end der står i denne vejledning eller mere end lægen har foreskrevet, eller hvis en anden har taget medicinen. Vis dem pakningen.

## **Hvis De glemmer at tage Adartrel**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du finder ud af, at du har glemt at tage din dosis Adartrel, så lad være med at tage en ekstra dosis, men tag i stedet din næste dosis til sædvanlig tid. Hvis du har glemt at tage Adartrel i mere end få dage, så tal med din læge om, hvordan du skal starte behandlingen igen.



### **Hvis du holder op med at tage Adartrel**

Hvis symptomerne bliver værre efter at du er stoppet med at tage Adartrel, så kontakt lægen.

Spørg din læge eller apotek, hvis du har yderligere spørgsmål.

## **4 HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER ADARTREL HAR**

Som alle andre lægemidler kan Adartrel have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Fortæl lægen hvis du oplever bivirkninger som bekymrer dig. De mere almindelige bivirkninger af Adartrel kan forekomme i starten af behandlingen eller når dosis øges. Bivirkningerne er generelt milde og forbigående.

De mest almindelige bivirkninger er:

- kvalme eller opkastning
- svimmelhed
- søvnighed
- træthed (mental eller fysisk træthed)
- mavesmerter
- synkope (kortvarigt bevidsthedstab)
- nervøsitet

Ikke almindelige bivirkninger er forvirring og oplevelse af hallucinationer. Adartrel kan også give blodtryksfald, som kan vise sig ved at du føler dig svimmel eller besvimer, når du rejser dig fra siddende eller liggende stilling.

Under behandling med Adartrel kan du opleve at symptomerne bliver værre, eller starter tidligere på dagen, efter kortere tids hvile, eller generer andre steder på kroppen. Hvis dette sker, bør du tale med lægen om at justere dosis af Adartrel.

Hvis dine symptomer bliver værre efter du er stoppet med at tage Adartrel, så kontakt lægen.

Meget sjældent er der set ændret leverfunktion (unormale blodprøver).

Adartrel kan give overvældende søvnighed i løbet af dagen, og meget sjældent kan dette føre til at du pludselig falder i søvn uden forudgående varsel.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til din læge eller apotek.

## **5 HVORDAN DU OPBEVARER ADARTREL**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke efter udløbsdatoen, som er angivet på æsken flasken. Udløbsdatoen referer til den sidste dag i den pågældende måned.

Må ikke opbevares ved over 25°C.

Opbevares i den originale pakning

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg dit apotek hvad du skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

## **6 YDERLIGERE OPLYSNINGER**

### **Hvad Adartrel indeholder**

- Det aktive stof er ropinirol (som hydrochlorid)

- De øvrige indholdsstoffer er

Tabletterne: Lactose monohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, natrium croscarmellose, magnesiumstearat

Filmovertræk: Hypromellose, macrogol 400, titandioxid (E171), jernoxid gul (E172), indigocarmin (E132)

### **Produktets udseende og pakningstørrelse**

Grøn oval tablet mærket "GS" på den ene side og "SJG" på den anden.

Hver pakke indeholder 28 eller 84 tabletter. Det er ikke alle pakningsstørrelser, som er markedsført.

### **Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelse:

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles

78163 Marly-le Roi Cedex

France

Tel +33 1 39 178000

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

Fremstiller:

SmithKline Beecham Pharmaceuticals,

Manor Royal, Crawley,

West Sussex RH10 9QJ, United Kingdom

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den { MM/ÅÅÅÅ }**

## INDLÆGSSEDDEL

### **Adartrel 2 mg filmovertrukne tabletter** Ropinirol (som hydrochlorid)

**Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, inden du begynder at tage dette lægemiddel.**

- Gem indlægssedlen. Du får muligvis behov for at læse den igen.
- Kontakt din læge eller apotek, hvis du har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til dig personligt. Du bør ikke give det videre til andre. Det kunne skade dem, selv om deres symptomer er de samme som dine egne.
- Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til din læge eller apotek.

#### **Denne indlægsseddel fortæller:**

1. Hvad Adartrel er, og hvad det anvendes til
2. Hvad du skal gøre, før du begynder at tage Adartrel
3. Hvordan du tager Adartrel
4. Hvilke mulige bivirkninger har
5. Hvordan du opbevarer Adartrel
6. Yderligere oplysninger

## **1 HVAD ADARTREL ER, OG HVAD DET ANVENDES TIL**

Adartrel hører til den gruppe af medicin som kaldes dopaminagonister. Dopaminagonister virker som det naturligt forekommende stof i hjernen: Dopamin.

Adartrel bruges til behandling af moderat til svær idiopatisk (dvs af ukendt oprindelse) Restless Legs Syndrome.

Moderat til svær Restless Legs Syndrome viser sig ofte ved søvnproblemer eller svært ubehag i arme eller ben.

Ved Restless Legs Syndrome har man en uimodståelig trang til at bevæge benene og somme tider også armene, normalt ledsaget af ubehag i form af snurren, prikken eller en brændende fornemmelse. Dette forekommer når man hviler sig eller er inaktiv, for eksempel når man sidder eller ligger ned, og er værst om aftenen eller om natten. Normalt er den eneste lindring at gå rundt eller at bevæge ben og arme, hvilket ofte fører til problemer med at sove om natten.

Adartrel lindrer ubehaget og mindsker trangten til at bevæge ben og arme, som forstyrrer nattesøvnen.

## **2 HVAD DU SKAL GØRE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE ADARTREL**

#### **Du bør ikke tage Adartrel:**

- hvis du er allergisk (overfølsom) over for det aktive indholdsstof, ropinirol, eller et af de øvrige indholdsstoffer i Adartrel
- hvis du har en svær leversygdom
- hvis du har en svær nyresygdom

Hvis du er i tvivl, så spørg lægen.

#### **Vær særlig forsigtig med at anvende Adartrel:**

Inden du begynder at tage medicinen, så fortæl lægen lægen, hvis du:

- er gravid eller tror du er gravid

- du ammer
- er overfølsom over for visse sukkerarter (f.eks. lactose)
- har en leversygdom
- hvis du har alvorlige hjerteproblemer
- hvis du har eller har haft en alvorlig mental sygdom

I disse tilfælde skal lægen overvåge behandlingen omhyggeligt.

Under behandling med Adartrel skal du være særlig opmærksom, hvis du skal køre eller håndtere maskiner. Hvis du er meget søvrig eller pludselig falder i søvn uden varsel, så lad være med at køre eller bruge maskiner. Kontakt lægen.

Hvis dine symptomer bliver værre i forbindelse med behandlingen, eller starter tidligere på dagen, efter kortere tids hvile, eller generer andre steder på kroppen, bør du tale med lægen om at justere dosis af Adartrel.

### **Anvendelse af anden medicin**

Hvis du tager eller for nylig har taget andre lægemidler, bør du oplyse din læge eller apotek herom, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler. Virkningen af Adartrel kan øges eller mindskes sammen med anden medicin, og virkningen af anden medicin kan påvirkes af Adartrel.

Dette gælder for:

- ciprofloxacin (et antibiotikum)
- enoxacin (et antibiotikum)
- fluvoxamin (et lægemiddel til behandling af depression)
- teofyllin (et lægemiddel til behandling af astma)
- hormon substitutionsbehandling (HRT)
- antipsykotika og andre lægemidler som blokerer dopamin i hjernen (for eksempel sulpirid eller metoklopramid)
- Fortæl lægen, hvis:
  - du får anden medicin for Restless Legs Syndrome
  - hvis du stopper eller begynder på at ryge mens du tager Adartrel. Det kan være nødvendigt at justere dosis
  - du får Adartrel, og lægen vil ordinere dig anden medicin.

### **Hvordan man tager Adartrel sammen med mad og drikkevarer**

Hvis du tager Adartrel sammen med mad kan det mindske tendensen til at få kvalme eller opkastning.

### **Graviditet**

Du må ikke tage Adartrel, hvis du er gravid. Adartrel må kun bruges under graviditet hvis lægen har vurderet den gavn du kan have af det og den potentielle risiko som fosteret udsættes for.

**Fortæl straks lægen, hvis du er gravid, hvis du tror, du er gravid eller hvis du planlægger at blive gravid. Lægen vil råde dig til at holde op med at tage Adartrel.**

### **Amning**

Hvis du ammer, må du ikke tage Adartrel, da mælkeproduktionen kan påvirkes.

Fortæl straks lægen, hvis du ammer eller hvis du planlægger at amme dit barn. Lægen vil råde dig til at holde op med at tage Adartrel.

## **Bilkørsel og betjening af maskiner**

Adartrel kan hos enkelte give bivirkninger, som kan påvirke arbejdssikkerheden og evnen til at færdes sikkert i trafikken. Adartrel kan give ekstrem søvnighed og risiko for pludselig at falde i søvn uden varsel. Hvis du har mærket dette må du ikke køre bil eller bringe dig selv i en situation, hvor søvnighed eller det at falde i søvn kan give risiko for alvorlige skader eller død (for eksempel brug af maskiner). Kontakt lægen.

## **Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i Adartrel**

Patienter der er intolerante over for laktose, skal lægge mærke til, at hver Adartrel tablet indeholder en lille mængde lactose. Kontakt lægen før du tager denne medicin, hvis lægen har fortalt dig at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **Børn**

Brug af Adartrel til børn med Restless Legs Syndrome er ikke undersøgt og derfor ordineres Adartrel normalt ikke til børn under 18 år.

## **3 HVORDAN DU TAGER ADARTREL**

Adartrel bør altid tages i nøje overensstemmelse med din læges instruktioner. Du bør konsultere din læge eller apotek, hvis du er usikker.

Tag Adartrel en gang daglig, hver dag og omtrent på samme tidspunkt hver dag. Adartrel tages som regel lige før sengetid, men kan tages op til tre timer før.

Slug tabletten hel med et glas vand. Adartrel kan tages sammen med eller uden mad. Tages Adartrel sammen med mad kan kvalme i nogen grad undgås. Kvalme er en mulig bivirkning ved Adartrel. Tyg ikke tabletterne.

Den præcise dosis Adartrel man skal tage, varierer fra patient til patient. Lægen vil afgøre hvilken dosis du skal tage hver dag, og du bør altid følge lægens anvisninger. Når du starter med at tage Adartrel, vil dosis blive øget gradvist.

Man starter med 0,25 mg en gang dagligt. Efter to dage kan lægen øge dosis til 0,5 mg en gang dagligt i resten af den første uge. Derefter kan lægen fortsætte med at øge dosis gradvist med 0,5mg pr uge over 3 uger op til en dosis på 2 mg pr dag. Nogle patienter har brug for op til 4 mg pr dag. Efter 3 måneders behandling med Adartrel, kan lægen – afhængig af hvordan du har det – justere dosis eller afbryde behandlingen.

Husk at tage medicinen. Hvis du har problemer med at huske at tage din medicin, så spørg apoteket til råds.

Du bør fortsætte med at tage din medicin selvom du ikke får det bedre, da det kan tage et antal uger inden den virker. Hvis du har en fornemmelse af, at virkningen af Adartrel er for kraftig eller for svag, så tal med lægen eller apoteket om det. Tag ikke flere tabletter end lægen har anbefalet.

## **Hvis du tager mere Adartrel end du bør**

Hvis man har taget en overdosis kan man få kvalme eller kaste op, blive ør eller rundtosset, føle sig døsigt eller træt, få mavepine, besvime eller blive nervøs.

Kontakt lægen, skadestuen eller apoteket, hvis du har taget mere Adartrel end der står i denne vejledning eller mere end lægen har foreskrevet, eller hvis en anden har taget medicinen. Vis dem pakningen.

## **Hvis De glemmer at tage Adartrel**

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis du finder ud af, at du har glemt at tage din dosis Adartrel, så lad være med at tage en ekstra dosis, men tag i stedet din næste dosis til sædvanlig tid. Hvis du har glemt at tage Adartrel i mere end få dage, så tal med din læge om, hvordan du skal starte behandlingen igen.

## **Hvis du holder op med at tage Adartrel**

Hvis symptomerne bliver værre efter at du er stoppet med at tage Adartrel, så kontakt lægen.

Spørg din læge eller apotek, hvis du har yderligere spørgsmål.

## **4 HVILKE MULIGE BIVIRKNINGER ADARTREL HAR**

Som alle andre lægemidler kan Adartrel have bivirkninger, selvom ikke alle får bivirkninger.

Fortæl lægen hvis du oplever bivirkninger som bekymrer dig. De mere almindelige bivirkninger af Adartrel kan forekomme i starten af behandlingen eller når dosis øges. Bivirkningerne er generelt milde og forbigående.

De mest almindelige bivirkninger er:

- kvalme eller opkastning
- svimmelhed
- søvnighed
- træthed (mental eller fysisk træthed)
- mavesmerter
- synkope (kortvarigt bevidsthedstab)
- nervøsitet

Ikke almindelige bivirkninger er forvirring og oplevelse af hallucinationer. Adartrel kan også give blodtryksfald, som kan vise sig ved at du føler dig svimmel eller besvimer, når du rejser dig fra siddende eller liggende stilling.

Under behandling med Adartrel kan du opleve at symptomerne bliver værre, eller starter tidligere på dagen, efter kortere tids hvile, eller generer andre steder på kroppen. Hvis dette sker, bør du tale med lægen om at justere dosis af Adartrel.

Hvis dine symptomer bliver værre efter du er stoppet med at tage Adartrel, så kontakt lægen.

Meget sjældent er der set ændret leverfunktion (unormale blodprøver).

Adartrel kan give overvældende søvnighed i løbet af dagen, og meget sjældent kan dette føre til at du pludselig falder i søvn uden forudgående varsel.

Hvis en bivirkning bliver alvorlig eller du bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør du fortælle det til din læge eller apotek.

## **5 HVORDAN DU OPBEVARER ADARTREL**

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke efter udløbsdatoen, som er angivet på æsken flasken. Udløbsdatoen referer til den sidste dag i den pågældende måned.

Må ikke opbevares ved over 25°C.

Opbevares i den originale pakning

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg dit apotek hvad du skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

## **6 YDERLIGERE OPLYSNINGER**

### **Hvad Adartrel indeholder**

- Det aktive stof er ropinirol (som hydrochlorid)

- De øvrige indholdsstoffer er

Tabletterne: Lactose monohydrat, mikrokrystallinsk cellulose, natrium croscarmellose, magnesiumstearat

Filmovertræk: Hypromellose, macrogol 400, titandioxid (E171), jernoxid gul (E172), jernoxid rød (E172).

### **Produktets udseende og pakningstørrelse**

Lyserød oval tablet mærket ”GS” på den ene side og ”GYG” på den anden.

Hver pakke indeholder 28 eller 84 tabletter. Det er ikke alle pakningsstørrelser, som er markedsført.

### **Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelse:

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles

78163 Marly-le Roi Cedex

France

Tel +33 1 39 178000

<[Se bilag I – Udfyldes nationalt]>

Fremstiller:

SmithKline Beecham Pharmaceuticals,

Manor Royal, Crawley,

West Sussex RH10 9QJ, United Kingdom

**Denne indlægsseddel blev senest godkendt den { MM/ÅÅÅÅ }**

## **BILAG IV**

### **BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**



## BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Nedenfor er angivet de betingelser, der er vurderet som essentielle for sikker og effektiv brug af ropinirol. Det nævnte post-marketing commitment er krævet af CHMP og skal inden for den givne tidsfrist indsendes til referencemedlemsstaten:

Område	Beskrivelse:	Tidsfrist
<i>Modul 5 – Clinical</i>		
Clinical	At indsende den endelige study report fra den kliniske undersøgelse (ROR104836), “A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of ropinirole for 26 weeks and to further evaluate the incidence of augmentation and rebound for a further 40 weeks open label extension treatment period in subjects suffering from moderate to severe Restless Legs Syndrome.” Undersøgelsen forventes at starte i <b>februar 2006</b> . Forventet rekrutteringsperiode er <b>18 måneder</b> . Den endelige study report vil være <b>tilgængelig 6 måneder</b> efter sidste patientbesøg i undersøgelsen. GlaxoSmithKline forventer at fremsende den endelige study report	<b>juli 2009</b>