

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LES DOSAGES DU
MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LE DEMANDEUR, LE TITULAIRE DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Autriche		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Autriche		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Autriche		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Belgique		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Belgique		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Belgique		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Belgique		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Chypre		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Chypre		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Chypre		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Chypre		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
République tchèque		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
République tchèque		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
République tchèque		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
République tchèque		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Danemark		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Danemark		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Danemark		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Danemark		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Estonie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Estonie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Estonie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Estonie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Finlande		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France GlaxoSmithKline Oy, ADARTREL Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi		0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Finlande		GlaxoSmithKline Oy, ADARTREL Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi		0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Finlande		GlaxoSmithKline Oy, ADARTREL Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi		1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Finlande		GlaxoSmithKline Oy, ADARTREL Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi		2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
France	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
France	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
France	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163		ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Allemagne		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Allemagne		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Allemagne		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Allemagne		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Grèce		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε., Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Grèce		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε., Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Grèce		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε., Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Grèce		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Hongrie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Hongrie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Hongrie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Hongrie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Islande		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Islande		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Islande		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
		Marly-le-Roi Cedex, France				
Islande		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Irlande		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Irlande		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Irlande		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Irlande		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Italie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Italie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Italie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Italie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Lettonie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Lettonie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Lettonie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Lettonie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Lituanie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Lituanie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Lituanie		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Lituanie		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Luxembourg		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Luxembourg		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Luxembourg		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Luxembourg		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Malte		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Malte		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Malte		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Malte		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Pays-Bas		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Pays-Bas		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Pays-Bas		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Pays-Bas		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Norvège		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Norvège		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Norvège		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Norvège		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Pologne		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0.25 mg	Comprimé pelliculé	Oral use
Pologne		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Pologne		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Pologne		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
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	Comprimé pelliculé	voie orale
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	Comprimé pelliculé	voie orale
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	Comprimé pelliculé	voie orale
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	Comprimé pelliculé	voie orale
Slovaquie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Slovaquie		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Slovaquie		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Slovaquie		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Slovénie		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Slovénie		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Slovénie		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Slovénie		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Espagne		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Espagne		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France				

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Espagne		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Espagne		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Suède		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Suède		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Suède		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Suède		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Royaume-Uni		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Royaume-Uni		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	0,5 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosages</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale
Royaume-Uni		Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Comprimé pelliculé	voie orale

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT, DE L'ÉTIQUETAGE AINSI QUE DE LA NOTICE
PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE D'ADARTREL (voir annexe I)

La France a octroyé une autorisation de mise sur le marché pour le ropinirole le 30 juin 2004. Préalablement à la fin de la procédure de reconnaissance mutuelle, l'Espagne et les Pays-Bas ont saisi l'EMA, considérant que ce médicament était susceptible de présenter un risque pour la santé publique. En effet, ces pays estimaient que la sécurité et l'efficacité du ropinirole dans le traitement à long terme du syndrome des jambes sans repos n'avait pas été démontrées.

Les questions soulevées concernaient notamment les données relatives à l'efficacité obtenues lors des essais cliniques, en particulier dans le sous-groupe de patients ayant un impact fonctionnel, ainsi que l'efficacité et la sécurité à long terme ainsi que le rapport bénéfice/risque.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAM) a défini le syndrome des jambes sans repos idiopathique sévère comme affectant les patients qui présentent score d'IRLS d'au moins 24 points à l'état initial. Cependant, pour le CHMP, cette population de patients devrait être définie comme présentant un syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère.

D'après la documentation disponible, la tolérance du ropinirole chez cette population de patients doit être analysée dans le contexte d'une condition physique qui affecte de manière significative la qualité de vie des patients, essentiellement du fait que les patients atteints du syndrome des jambes sans repos souffrent d'insomnie chronique. Dans ces circonstances, les données relatives à la sécurité issues des essais cliniques démontrent que le ropinirole présente une tolérance et une sécurité acceptables chez les patients souffrant du syndrome des jambes sans repos pour une gamme de dosage comprise entre 0,25 et 4 mg/jour. Tandis que les effets indésirables de nausée, vomissements, vertiges et somnolence se produisaient plus fréquemment sous traitement par ropinirole par rapport au placebo, ils étaient d'intensité légère à modérée pour la majorité des patients. En règle générale, ces effets étaient tout d'abord signalés au cours des deux premières semaines de traitement et le taux d'interruption du traitement par ropinirole était faible et similaire à celui des patients sous placebo. La nature de ces effets correspond au profil de sécurité établi du ropinirole et de la classe de médicaments des agonistes dopaminergiques. Une évaluation détaillée des effets indésirables les plus fréquemment observés parmi la population cible (score d'IRLS à l'état initial compris entre 24 et 40 points) a été fournie. Les effets indésirables propres aux patients souffrant du syndrome des jambes sans repos, tels qu'augmentation et effet rebond, ont été examinés.

Aucun effet indésirable grave (EIG) n'a été constaté dans l'analyse réalisée auprès de l'ensemble du groupe de patients participant à des études cliniques sur le ropinirole.

Une étude portant sur les effets du ropinirole sur la conduction cardiaque a été réalisée récemment par le TAM chez des volontaires sains. Aucun effet clinique significatif n'a été observé sur l'intervalle QT.

Les données issues du programme d'essais cliniques avec ropinirole, constitué d'études d'une durée de 52 semaines au plus de traitement sous ropinirole, est rassurant en termes de portée clinique des épisodes d'augmentation potentiels signalés. Les taux signalés dans la documentation relative à l'augmentation associée aux agonistes dopaminergiques contenant du ropinirole sont généralement inférieurs à ceux signalés pour la lévodopa. Qui plus est, la majorité des épisodes d'augmentation liés au ropinirole présentaient une portée clinique limitée dans la mesure où les patients poursuivaient en général leur traitement sans interruption et, dans la majorité des effets, les chercheurs n'ont pas augmenté la dose de ropinirole suite à l'augmentation.

Un phénomène de rebond suivant l'interruption du traitement par ropinirole ne peut pas être exclu (rebond de fin de traitement). Au cours des essais cliniques, bien que le score moyen total de l'IRLS 7 à 10 jours après arrêt de traitement ait été plus élevé chez les patients traités par ropinirole par rapport aux patients sous placebo, la sévérité des symptômes à l'arrêt du traitement n'a généralement pas été supérieure à celle observée lors de leur état initial.

Le TAM a accepté de réexaminer le RCP, rubriques 4.2 et 5.1, afin de préciser que le ropinirole est indiqué pour le traitement du syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère.

Le TAM a également accepté de réviser la rubrique 5.1 afin de préciser que les patients traités par ropinirole présentaient, lors des évaluations de suivi, des scores d'IRLS supérieurs par rapport aux patients sous placebo.

Pour la population souffrant du syndrome des jambes sans repos modéré à sévère, le bénéfice d'un traitement par ropinirole transparait dans tous les résultats évalués selon des modalités constantes. Bien que le profil de sécurité soit associé à des effets indésirables désagréables tels que nausées et vomissements, ces derniers sont surtout problématiques à un stade précoce du traitement et sont considérés comme gérables. L'évaluation du rapport bénéfice/risque est considéré favorable pour le syndrome des jambes sans repos modéré à sévère tel que défini dans le RCP.

Dès lors, le CHMP ne formule aucune objection à l'octroi d'Adartel dans le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à sévère. Cette autorisation de mise sur le marché est soumise à certaines conditions considérées comme essentielles à un usage sûr et efficace du médicament, à savoir qu'un essai contrôlé contre placebo, en double aveugle, en long terme, soit effectué à titre d'engagement post-commercialisation (voir annexe IV). Le CHMP approuve la version modifiée du RCP.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que,

- la saisine visait à démontrer la sécurité et l'efficacité du traitement du ropinirole dans le traitement à long terme du syndrome des jambes sans repos,
- sur la base de la documentation présentée et du débat scientifique au sein du comité, le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur a été modifié conformément à l'annexe III.

ANNEXE III

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT, ETIQUETAGE, NOTICE

A. RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADARTREL 0,25 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 0,25 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) :

Lactose

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé blanc, de forme ovale, gravé « GS » sur une face et « MLE » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique du Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère (voir section 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Adultes

La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Le ropinirole doit être administré au moment du coucher mais pas plus de 3 heures avant celui-ci. Le ropinirole peut être pris au cours du repas afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Instauration du traitement (semaine 1) :

La dose initiale recommandée est de 0,25 mg, une fois par jour (comme indiqué ci-dessous) pendant deux jours. Si cette dose est bien tolérée, elle sera augmentée à 0,5 mg, une fois par jour jusqu'à la fin de la première semaine.

Poursuite du traitement (à partir de la semaine 2) :

Après la phase d'instauration du traitement, la dose quotidienne sera augmentée jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique optimale. Dans les essais cliniques, la dose moyenne utilisée, chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère, a été de 2 mg une fois par jour.

La dose peut être augmentée jusqu'à 1 mg une fois par jour à la deuxième semaine. La dose peut ensuite être augmentée de 0,5 mg par semaine sur les deux semaines suivantes, jusqu'à atteindre une dose de 2 mg une fois par jour. Chez certains patients, pour obtenir une amélioration optimale, la dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 4 mg au maximum, en une prise par jour. Au cours des essais cliniques, la dose a été augmentée de 0,5 mg par semaine jusqu'à atteindre la dose de 3 mg une fois par jour, puis de 1 mg jusqu'à atteindre la dose maximale recommandée de 4 mg une fois par jour, comme le montre le tableau 1.

Des doses supérieures à 4 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos.

Tableau 1 : Schéma posologique

Semaine	2	3	4	5*	6*	7*
Dose quotidienne (mg/jour en une prise)	1	1,5	2	2,5	3	4

*Pour atteindre une amélioration optimale chez certains patients.

La réponse du patient au ropinirole devra être évaluée après 3 mois de traitement (voir section 5.1). A la fin de cette période, la dose prescrite et la nécessité de continuer le traitement devront être réévaluées. Si le traitement est interrompu pendant plus de quelques jours, la reprise du traitement devra se faire selon le même schéma posologique décrit plus haut.

Enfants et adolescents

Adartrel n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

Sujets âgés

La clairance du ropinirole est diminuée chez les patients de plus de 65 ans. Les augmentations de dose seront plus progressives et adaptées en fonction de la réponse clinique.

Insuffisants rénaux

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le ropinirole ne devra pas être utilisé pour traiter l'akathisie, la tasikinésie (tendance compulsive à la marche induite par les neuroleptiques) ou un Syndrome des Jambes Sans Repos secondaire (par exemple : lié à une insuffisance rénale, à une anémie par carence martiale ou à une grossesse).

Une aggravation paradoxale des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos : début plus précoce (augmentation) et réapparition des symptômes tôt le matin (rebond en début de matinée) peuvent être observées au cours du traitement par le ropinirole. Dans ce cas, le traitement devra être réévalué et une adaptation de la posologie ou un arrêt du traitement devront être envisagés.

Le ropinirole utilisé dans la maladie de Parkinson a été peu fréquemment associé, à une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine (voir section 4.8), cependant, ceci est très rare dans le Syndrome des Jambes Sans Repos. Néanmoins, les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement avec ropinirole.

Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. De plus, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement pourra être envisagé.

Les patients présentant des troubles psychotiques majeurs ne doivent pas être traités par des agonistes dopaminergiques à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque encouru.

Le ropinirole devra être administré avec prudence aux patients ayant une insuffisance hépatique modérée. La survenue d'effets indésirables devra être étroitement surveillée.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

En raison du risque d'hypotension, les patients ayant une affection cardio-vasculaire sévère (en particulier insuffisance coronarienne) doivent être traités avec prudence.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Une étude pharmacocinétique (avec du ropinirole à la dose de 2 mg, 3 fois par jour) a mis en évidence que la ciprofloxacine a augmenté la C_{max} et l'aire sous la courbe (AUC) du ropinirole, respectivement de 60 et 84%, avec un risque potentiel d'effets indésirables. Ainsi, chez les patients recevant déjà du ropinirole, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du ropinirole quand des médicaments connus pour inhiber le CYP1A2 (tels que la ciprofloxacine, l'énoxacine ou la fluvoxamine) sont introduits ou arrêtés.

Une étude d'interaction pharmacocinétique menée entre le ropinirole (à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour) et la théophylline, un substrat du CYP1A2, n'a pas mis en évidence de modification de la pharmacocinétique du ropinirole ou de la théophylline. Par conséquent, il n'est pas attendu que le ropinirole interagisse avec les autres médicaments métabolisés par le cytochrome CYP1A2.

Les données *in vitro* ont montré qu'aux doses thérapeutiques, le ropinirole a un faible potentiel inhibiteur du cytochrome P450. Il est donc peu probable que le ropinirole altère la pharmacocinétique des autres médicaments par la voie du cytochrome P450.

Fumer provoque une induction du métabolisme de l'isoenzyme CYP1A2. Ainsi, lorsqu'un patient arrête ou commence à fumer pendant un traitement par ropinirole, une adaptation de la posologie peut être nécessaire.

Une augmentation des concentrations plasmatiques du ropinirole a été observée chez les patientes traitées par une hormonothérapie substitutive. Chez les patientes recevant déjà une hormonothérapie substitutive, le traitement par le ropinirole peut être commencé de façon habituelle. Toutefois, une adaptation de la posologie du ropinirole pourra être nécessaire, au regard de la clinique, en cas d'instauration ou d'arrêt d'une hormonothérapie substitutive.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le ropinirole et la dompéridone (médicament indiqué dans le traitement des nausées et des vomissements), qui pourrait justifier un ajustement de la posologie de l'un ou l'autre de ces médicaments. La dompéridone antagonise les effets dopaminergiques périphériques du ropinirole et ne traverse pas la barrière hémato-méningée. D'où son intérêt comme anti-émétisant chez les patients traités avec un agoniste dopaminergique d'action centrale.

Les neuroleptiques et autres antagonistes dopaminergiques à action centrale, comme le sulpiride ou métoclopramide, peuvent diminuer l'efficacité du ropinirole. Par conséquent, l'association du ropinirole à ces médicaments doit être évitée.

4.6. Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du ropinirole chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir section 5.3). Le risque potentiel dans l'espèce humaine étant inconnu, le ropinirole n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel encouru par le fœtus.

Le ropinirole ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients traités par ropinirole présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines), et ce jusqu'à la disparition de ces effets (voir section 4.4).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous sont classés par système organe et par fréquence. Les fréquences issues des essais cliniques sont déterminées comme ayant une incidence supérieure à celle du placebo et sont classées en très fréquents (>1/10), fréquents (>1/100, <1/10) ou peu fréquents (>1/1 000, <1/100).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Utilisation du ropinirole dans le Syndrome des Jambes Sans Repos

Au cours des essais cliniques chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des nausées (environ 30% des patients). En général, les effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée et sont survenus en début de traitement ou lors de l'augmentation de la posologie. Peu de patients sont sortis d'essai en raison d'effets indésirables.

Le tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables rapportés à une fréquence supérieure ou égale à 1% par rapport à celle du placebo lors des essais cliniques sur 12 semaines chez les patients traités par ropinirole, ou ceux rapportés de manière peu fréquente mais connus pour être associés au ropinirole.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques sur 12 semaines chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos (ropinirole : n = 309 ; placebo : n = 307)

<i>Troubles psychiatriques</i>	
Fréquents	Nervosité
Peu fréquents	Confusion
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Fréquents	Syncope, somnolence, vertiges
<i>Troubles vasculaires</i>	
Peu fréquents	Hypotension orthostatique, hypotension
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Très fréquents	Vomissements, nausées
Fréquents	Douleurs abdominales
<i>Troubles généraux</i>	
Fréquents	Fatigue

Des hallucinations ont été peu fréquemment rapportées dans les études cliniques à long terme en ouvert.

Une aggravation paradoxale des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos : début plus précoce (augmentation) et réapparition des symptômes tôt le matin (rebond en début de matinée) peuvent être observées lors du traitement par ropinirole.

Prise en charge des effets indésirables

Une réduction de la posologie devra être envisagée en cas de survenue d'effets indésirables significatifs. Après amélioration de l'effet indésirable, la posologie pourra être ré-augmentée progressivement. Des médicaments anti-nauséux qui ne sont pas des antagonistes dopaminergiques d'action centrale, tels que la dompéridone, peuvent être utilisés, si nécessaire.

Autre expérience clinique avec le ropinirole

Le ropinirole est aussi indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les effets indésirables rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo chez les patients ayant une maladie de Parkinson traités par le ropinirole, en monothérapie ou en association, à des doses allant jusqu'à 24 mg par jour, sont présentés ci-dessous.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques dans la maladie de Parkinson à des doses allant jusqu'à 24 mg par jour.

<i>Troubles psychiatriques</i>	
Fréquents	Hallucinations, confusion
Peu fréquents	Augmentation de la libido
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Très fréquents	Syncope, dyskinésie, somnolence
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Vomissements, douleurs abdominales, brûlures d'estomac
<i>Troubles généraux</i>	
Fréquents	Oedème des membres inférieurs

Données post-commercialisation

Le ropinirole utilisé dans la maladie de Parkinson est associé à une somnolence et, a été, peu fréquemment (>1/1 000, <1/100) associé à une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine. Cependant, ces effets sont très rares (<1/10 000) dans le Syndrome des Jambes Sans Repos.

Suite à l'administration du ropinirole, une hypotension orthostatique ou une hypotension, rarement sévère, ont été rapportées peu fréquemment (>1/1 000, <1/100).

De très rares cas (<1/10 000) de réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques, ont été rapportés.

4.9. Surdosage

En cas d'un surdosage au ropinirole, les symptômes attendus devraient être liés à son activité dopaminergique. Ces symptômes pourront être atténués par un traitement approprié par des antagonistes dopaminergiques, tels que les neuroleptiques ou le métoclopramide.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agoniste dopaminergique

Code ATC : N04BC04

Mécanisme d'action

Le ropinirole est un agoniste dopaminergique non ergoté des récepteurs D2/D3 qui stimule les récepteurs dopaminergiques du striatum.

Efficacité clinique

ADARTREL doit être seulement prescrit aux patients présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère. Les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère se plaignent généralement d'insomnie ou de gêne sévère au niveau des membres.

Dans quatre études randomisées sur 12 semaines évaluant le ropinirole versus placebo chez des patients présentant un Syndrome de Jambes Sans Repos, les effets sur les scores de l'échelle IRLS (International Restless Legs Syndrome rating Scale) ont été comparés à la 12^{ème} semaine par rapport à l'état initial. La dose moyenne de ropinirole chez les patients modérés à sévères était de 2,0 mg/jour. Dans une analyse regroupée de ces quatre études chez les patients présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère, la différence ajustée entre les deux groupes de traitement pour le score de l'échelle IRLS, à la semaine 12, en analyse LOCF (Last Observation Carried Forward) dans la population en intention de traiter a été, entre l'état initial et la semaine 12, de -4,0 points (IC 95% [-

5,6 ; -2,4], $p < 0,0001$). Chez ces patients, le score moyen d'IRLS est passé de 28,4 à 13,5 dans le groupe ropinirole et de 28,2 à 17,4 dans le groupe placebo.

Une étude de polysomnographie sur 12 semaines, contrôlée contre placebo, chez des patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos, a évalué l'effet du traitement par le ropinirole sur les mouvements périodiques des jambes durant le sommeil. Des différences statistiquement significatives ont été observées entre l'état initial et la semaine 12 pour l'indice des mouvements périodiques des jambes durant le sommeil.

Il n'existe pas de données suffisantes pour démontrer l'efficacité à long terme du ropinirole dans le Syndrome des Jambes Sans Repos (voir section 4.2). Cependant dans une étude sur 36 semaines, les patients ayant continué le ropinirole ont présenté un taux significativement plus bas de rechute par rapport à ceux sous placebo (33% versus 58%, $p = 0,0156$).

L'analyse regroupée des données des quatre études randomisées sur 12 semaines évaluant le ropinirole versus placebo chez des patients présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère, a montré que les patients traités par ropinirole ont présenté une amélioration significative par rapport au placebo sur les domaines de l'échelle MOS Sleep (Medical Outcome Study Sleep) (Scores de 0 à 100 pour chaque domaine excepté pour la quantité de sommeil). Les différences ajustées entre les bras ropinirole et placebo ont été : de -15,2 (IC95% [-19,37 ; -10,94] ; $p < 0,0001$) pour les troubles du sommeil, de 0,7 heure (IC95% [0,49 ; 0,94] ; $p < 0,0001$) pour la quantité de sommeil, de 18,6 (IC95% [13,77 ; 23,45] ; $p < 0,0001$) pour la qualité du sommeil et de -7,45 (IC95% [-10,86 ; -4,23] ; $p < 0,0001$) pour la somnolence diurne.

Un phénomène de rebond suivant l'interruption du traitement par ropinirole ne peut pas être exclu (rebond de fin de traitement). Au cours des essais cliniques, bien que le score moyen total de l'IRLS, 7 à 10 jours après arrêt de traitement ait été plus élevé chez les patients traités par ropinirole comparativement aux patients sous placebo, la sévérité des symptômes à l'arrêt du traitement n'a généralement pas été supérieure à celle observée lors de leur état initial.

Dans les études cliniques, la plupart des patients étaient d'origine caucasienne.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50% (36% à 57%) avec une C_{max} obtenue en moyenne 1,5 heures après la prise. En présence de nourriture, on constate un retard d'apparition du C_{max} d'environ 2,6 heures et une réduction du pic plasmatique de 25%, sans incidence sur la quantité biodisponible. La biodisponibilité du ropinirole fait l'objet d'une large variabilité inter-individuelle.

Distribution

La fixation du ropinirole aux protéines plasmatiques est peu importante (< 40%), sans incidence sur la distribution qui est très large (volume de distribution de l'ordre de 7 l/kg).

Métabolisme

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Aucun des métabolites formés ne participe à l'activité résultante du produit et le métabolite principal est au moins 100 fois moins puissant que le ropinirole dans les modèles animaux explorant la fonction dopaminergique.

Élimination

Le ropinirole inchangé et les métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. La demi-vie d'élimination du ropinirole est de 6 heures en moyenne.

Linéarité

La pharmacocinétique du ropinirole est globalement linéaire (C_{max} et AUC) dans l'intervalle thérapeutique entre 0,25 mg et 4 mg après dose unique et doses répétées.

Caractéristiques liées à la population

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, une diminution d'environ 30% de la clairance systémique du ropinirole est possible.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), aucun changement de la pharmacocinétique du ropinirole n'est observé. Aucune donnée n'est disponible chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère.

5.3. Données de sécurité précliniques

Toxicologie : Le profil toxicologique est principalement déterminé par l'activité pharmacologique du produit : changements de comportement, hypo-prolactinémie, diminution de la pression sanguine et du rythme cardiaque, ptosis et salivation. Dans une étude à long terme chez le rat albinos à forte dose (50 mg/kg), des dégénérescences rétiniennes, probablement liées à une augmentation de l'exposition à la lumière, ont été observées et uniquement dans cette espèce.

Génotoxicité : Aucune génotoxicité n'a été observée lors de la série habituelle de tests *in vitro* et *in vivo*.

Carcinogénicité : Des études conduites durant deux ans chez la souris et le rat à des doses supérieures à 50 mg/kg n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène chez la souris. Chez le rat, les seuls effets reliés au produit étaient une hyperplasie des cellules de Leydig et des adénomes testiculaires dus à l'effet hypo-prolactinémiant du ropinirole. Ces lésions ont été considérées comme un phénomène spécifique d'espèce et ne constituent pas un risque pour l'utilisation clinique du ropinirole.

Toxicité sur la reproduction : L'administration de ropinirole chez la rate gravide à des doses toxiques a montré une diminution du poids fœtal à la dose de 60 mg/kg (approximativement 15 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme), une augmentation de la mort fœtale à la dose de 90 mg/kg (approximativement 25 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme) et des malformations digitales à la dose de 150 mg/kg (approximativement 40 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme). Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène chez le rat à la dose de 120 mg/kg (approximativement 30 fois l'AUC à la dose maximale chez l'homme) et aucun indice ne laisse supposer un effet sur le développement chez le lapin.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)
Polysorbate 80 (E433)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC/PCTFE/Aluminium).

Boîtes de 2 ou 12 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles

78163 Marly-le-Roi Cedex

France

Tel + 33 1 39 17 80 00

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter nationalement]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[JJ mois AAAA]

[A compléter nationalement]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

[MM AAAA]

[A compléter nationalement]

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADARTREL 0,50 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 0,50 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) :

Lactose

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé jaune, de forme ovale, gravé « GS » sur une face et « TES » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique du Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère (voir section 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Adultes

La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Le ropinirole doit être administré au moment du coucher mais pas plus de 3 heures avant celui-ci. Le ropinirole peut être pris au cours du repas afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Instauration du traitement (semaine 1) :

La dose initiale recommandée est de 0,25 mg, une fois par jour (comme indiqué ci-dessous) pendant deux jours. Si cette dose est bien tolérée, elle sera augmentée à 0,5 mg, une fois par jour jusqu'à la fin de la première semaine.

Poursuite du traitement (à partir de la semaine 2) :

Après la phase d'instauration du traitement, la dose quotidienne sera augmentée jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique optimale. Dans les essais cliniques, la dose moyenne utilisée, chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère, a été de 2 mg une fois par jour.

La dose peut être augmentée jusqu'à 1 mg une fois par jour à la deuxième semaine. La dose peut ensuite être augmentée de 0,5 mg par semaine sur les deux semaines suivantes, jusqu'à atteindre une dose de 2 mg une fois par jour. Chez certains patients, pour obtenir une amélioration optimale, la dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 4 mg au maximum, en une prise par jour. Au cours des essais cliniques, la dose a été augmentée de 0,5 mg par semaine jusqu'à atteindre la dose de 3 mg une fois par jour, puis de 1 mg jusqu'à atteindre la dose maximale recommandée de 4 mg une fois par jour, comme le montre le tableau 1.

Des doses supérieures à 4 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos.

Tableau 1 : Schéma posologique

Semaine	2	3	4	5*	6*	7*
Dose quotidienne (mg/jour en une prise)	1	1,5	2	2,5	3	4

*Pour atteindre une amélioration optimale chez certains patients.

La réponse du patient au ropinirole devra être évaluée après 3 mois de traitement (voir section 5.1). A la fin de cette période, la dose prescrite et la nécessité de continuer le traitement devront être réévaluées. Si le traitement est interrompu pendant plus de quelques jours, la reprise du traitement devra se faire selon le même schéma posologique décrit plus haut.

Enfants et adolescents

Adartrel n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

Sujets âgés

La clairance du ropinirole est diminuée chez les patients de plus de 65 ans. Les augmentations de dose seront plus progressives et adaptées en fonction de la réponse clinique.

Insuffisants rénaux

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le ropinirole ne devra pas être utilisé pour traiter l'akathisie, la tasikinésie (tendance compulsive à la marche induite par les neuroleptiques) ou un Syndrome des Jambes Sans Repos secondaire (par exemple : lié à une insuffisance rénale, à une anémie par carence martiale ou à une grossesse).

Une aggravation paradoxale des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos : début plus précoce (augmentation) et réapparition des symptômes tôt le matin (rebond en début de matinée) peuvent être observées au cours du traitement par le ropinirole. Dans ce cas, le traitement devra être réévalué et une adaptation de la posologie ou un arrêt du traitement devront être envisagés.

Le ropinirole utilisé dans la maladie de Parkinson a été peu fréquemment associé, à une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine (voir section 4.8), cependant, ceci est très rare dans le Syndrome des Jambes Sans Repos. Néanmoins, les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement avec ropinirole.

Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. De plus, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement pourra être envisagé.

Les patients présentant des troubles psychotiques majeurs ne doivent pas être traités par des agonistes dopaminergiques à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque encouru.

Le ropinirole devra être administré avec prudence aux patients ayant une insuffisance hépatique modérée. La survenue d'effets indésirables devra être étroitement surveillée.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

En raison du risque d'hypotension, les patients ayant une affection cardio-vasculaire sévère (en particulier insuffisance coronarienne) doivent être traités avec prudence.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Une étude pharmacocinétique (avec du ropinirole à la dose de 2 mg, 3 fois par jour) a mis en évidence que la ciprofloxacine a augmenté la C_{max} et l'aire sous la courbe (AUC) du ropinirole, respectivement de 60 et 84%, avec un risque potentiel d'effets indésirables. Ainsi, chez les patients recevant déjà du ropinirole, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du ropinirole quand des médicaments connus pour inhiber le CYP1A2 (tels que la ciprofloxacine, l'énoxacine ou la fluvoxamine) sont introduits ou arrêtés.

Une étude d'interaction pharmacocinétique menée entre le ropinirole (à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour) et la théophylline, un substrat du CYP1A2, n'a pas mis en évidence de modification de la pharmacocinétique du ropinirole ou de la théophylline. Par conséquent, il n'est pas attendu que le ropinirole interagisse avec les autres médicaments métabolisés par le cytochrome CYP1A2.

Les données *in vitro* ont montré qu'aux doses thérapeutiques, le ropinirole a un faible potentiel inhibiteur du cytochrome P450. Il est donc peu probable que le ropinirole altère la pharmacocinétique des autres médicaments par la voie du cytochrome P450.

Fumer provoque une induction du métabolisme de l'isoenzyme CYP1A2. Ainsi, lorsqu'un patient arrête ou commence à fumer pendant un traitement par ropinirole, une adaptation de la posologie peut être nécessaire.

Une augmentation des concentrations plasmatiques du ropinirole a été observée chez les patientes traitées par une hormonothérapie substitutive. Chez les patientes recevant déjà une hormonothérapie substitutive, le traitement par le ropinirole peut être commencé de façon habituelle. Toutefois, une adaptation de la posologie du ropinirole pourra être nécessaire, au regard de la clinique, en cas d'instauration ou d'arrêt d'une hormonothérapie substitutive.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le ropinirole et la dompéridone (médicament indiqué dans le traitement des nausées et des vomissements), qui pourrait justifier un ajustement de la posologie de l'un ou l'autre de ces médicaments. La dompéridone antagonise les effets dopaminergiques périphériques du ropinirole et ne traverse pas la barrière hémato-méningée. D'où son intérêt comme anti-émétisant chez les patients traités avec un agoniste dopaminergique d'action centrale.

Les neuroleptiques et autres antagonistes dopaminergiques à action centrale, comme le sulpiride ou métoclopramide, peuvent diminuer l'efficacité du ropinirole. Par conséquent, l'association du ropinirole à ces médicaments doit être évitée.

4.6. Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du ropinirole chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir section 5.3). Le risque potentiel dans l'espèce humaine étant inconnu, le ropinirole n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel encouru par le fœtus.

Le ropinirole ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients traités par ropinirole présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines), et ce jusqu'à la disparition de ces effets (voir section 4.4).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous sont classés par système organe et par fréquence. Les fréquences issues des essais cliniques sont déterminées comme ayant une incidence supérieure à celle du placebo et sont classées en très fréquents (>1/10), fréquents (>1/100, <1/10) ou peu fréquents (>1/1 000, <1/100).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Utilisation du ropinirole dans le Syndrome des Jambes Sans Repos

Au cours des essais cliniques chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des nausées (environ 30% des patients). En général, les effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée et sont survenus en début de traitement ou lors de l'augmentation de la posologie. Peu de patients sont sortis d'essai en raison d'effets indésirables.

Le tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables rapportés à une fréquence supérieure ou égale à 1% par rapport à celle du placebo lors des essais cliniques sur 12 semaines chez les patients traités par ropinirole, ou ceux rapportés de manière peu fréquente mais connus pour être associés au ropinirole.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques sur 12 semaines chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos (ropinirole : n = 309 ; placebo : n = 307)

<i>Troubles psychiatriques</i>	
Fréquents	Nervosité
Peu fréquents	Confusion
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Fréquents	Syncope, somnolence, vertiges
<i>Troubles vasculaires</i>	
Peu fréquents	Hypotension orthostatique, hypotension
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Très fréquents	Vomissements, nausées
Fréquents	Douleurs abdominales
<i>Troubles généraux</i>	
Fréquents	Fatigue

Des hallucinations ont été peu fréquemment rapportées dans les études cliniques à long terme en ouvert.

Une aggravation paradoxale des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos : début plus précoce (augmentation) et réapparition des symptômes tôt le matin (rebond en début de matinée) peuvent être observées lors du traitement par ropinirole.

Prise en charge des effets indésirables

Une réduction de la posologie devra être envisagée en cas de survenue d'effets indésirables significatifs. Après amélioration de l'effet indésirable, la posologie pourra être ré-augmentée progressivement. Des médicaments anti-nauséeux qui ne sont pas des antagonistes dopaminergiques d'action centrale, tels que la dompéridone, peuvent être utilisés, si nécessaire.

Autre expérience clinique avec le ropinirole

Le ropinirole est aussi indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les effets indésirables rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo chez les patients ayant une maladie de Parkinson traités par le ropinirole, en monothérapie ou en association, à des doses allant jusqu'à 24 mg par jour, sont présentés ci-dessous.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques dans la maladie de Parkinson à des doses allant jusqu'à 24 mg par jour.

<i>Troubles psychiatriques</i>	
Fréquents	Hallucinations, confusion
Peu fréquents	Augmentation de la libido
<i>Troubles du système nerveux</i>	

Très fréquents	Syncope, dyskinésie, somnolence
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Vomissements, douleurs abdominales, brûlures d'estomac
<i>Troubles généraux</i>	
Fréquents	Oedème des membres inférieurs

Données post-commercialisation

Le ropinirole utilisé dans la maladie de Parkinson est associé à une somnolence et, a été, peu fréquemment (>1/1 000, <1/100) associé à une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine. Cependant, ces effets sont très rares (<1/10 000) dans le Syndrome des Jambes Sans Repos.

Suite à l'administration du ropinirole, une hypotension orthostatique ou une hypotension, rarement sévère, ont été rapportées peu fréquemment (>1/1 000, <1/100).

De très rares cas (<1/10 000) de réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques, ont été rapportés.

4.9. Surdosage

En cas d'un surdosage au ropinirole, les symptômes attendus devraient être liés à son activité dopaminergique. Ces symptômes pourront être atténués par un traitement approprié par des antagonistes dopaminergiques, tels que les neuroleptiques ou le métoclopramide.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agoniste dopaminergique

Code ATC : N04BC04

Mécanisme d'action

Le ropinirole est un agoniste dopaminergique non ergoté des récepteurs D2/D3 qui stimule les récepteurs dopaminergiques du striatum.

Efficacité clinique

ADARTREL doit être seulement prescrit aux patients présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère. Les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère se plaignent généralement d'insomnie ou de gêne sévère au niveau des membres.

Dans quatre études randomisées sur 12 semaines évaluant le ropinirole versus placebo chez des patients présentant un Syndrome de Jambes Sans Repos, les effets sur les scores de l'échelle IRLS (International Restless Legs Syndrome rating Scale) ont été comparés à la 12^{ème} semaine par rapport à l'état initial. La dose moyenne de ropinirole chez les patients modérés à sévères était de 2,0 mg/jour. Dans une analyse regroupée de ces quatre études chez les patients présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère, la différence ajustée entre les deux groupes de traitement pour le score de l'échelle IRLS, à la semaine 12, en analyse LOCF (Last Observation Carried Forward) dans la population en intention de traiter a été, entre l'état initial et la semaine 12, de -4,0 points (IC 95% [-5,6 ; -2,4], p<0,0001). Chez ces patients, le score moyen d'IRLS est passé de 28,4 à 13,5 dans le groupe ropinirole et de 28,2 à 17,4 dans le groupe placebo.

Une étude de polysomnographie sur 12 semaines, contrôlée contre placebo, chez des patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos, a évalué l'effet du traitement par le ropinirole sur les mouvements périodiques des jambes durant le sommeil. Des différences statistiquement significatives ont été observées entre l'état initial et la semaine 12 pour l'indice des mouvements périodiques des jambes durant le sommeil.

Il n'existe pas de données suffisantes pour démontrer l'efficacité à long terme du ropinirole dans le Syndrome des Jambes Sans Repos (voir section 4.2). Cependant dans une étude sur 36 semaines, les patients ayant continué le ropinirole ont présenté un taux significativement plus bas de rechute par rapport à ceux sous placebo (33% versus 58%, $p=0,0156$).

L'analyse regroupée des données des quatre études randomisées sur 12 semaines évaluant le ropinirole versus placebo chez des patients présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère, a montré que les patients traités par ropinirole ont présenté une amélioration significative par rapport au placebo sur les domaines de l'échelle MOS Sleep (Medical Outcome Study Sleep) (Scores de 0 à 100 pour chaque domaine excepté pour la quantité de sommeil). Les différences ajustées entre les bras ropinirole et placebo ont été : de -15,2 (IC95% [-19,37 ; -10,94] ; $p<0,0001$) pour les troubles du sommeil, de 0,7 heure (IC95% [0,49 ; 0,94] ; $p<0,0001$) pour la quantité de sommeil, de 18,6 (IC95% [13,77 ; 23,45] ; $p<0,0001$) pour la qualité du sommeil et de -7,45 (IC95% [-10,86 ; -4,23] ; $p<0,0001$) pour la somnolence diurne.

Un phénomène de rebond suivant l'interruption du traitement par ropinirole ne peut pas être exclu (rebond de fin de traitement). Au cours des essais cliniques, bien que le score moyen total de l'IRLS, 7 à 10 jours après arrêt de traitement ait été plus élevé chez les patients traités par ropinirole comparativement aux patients sous placebo, la sévérité des symptômes à l'arrêt du traitement n'a généralement pas été supérieure à celle observée lors de leur état initial.

Dans les études cliniques, la plupart des patients étaient d'origine caucasienne.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50% (36% à 57%) avec une C_{max} obtenue en moyenne 1,5 heures après la prise. En présence de nourriture, on constate un retard d'apparition du C_{max} d'environ 2,6 heures et une réduction du pic plasmatique de 25%, sans incidence sur la quantité biodisponible. La biodisponibilité du ropinirole fait l'objet d'une large variabilité inter-individuelle.

Distribution

La fixation du ropinirole aux protéines plasmatiques est peu importante (< 40%), sans incidence sur la distribution qui est très large (volume de distribution de l'ordre de 7 l/kg).

Métabolisme

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Aucun des métabolites formés ne participe à l'activité résultante du produit et le métabolite principal est au moins 100 fois moins puissant que le ropinirole dans les modèles animaux explorant la fonction dopaminergique.

Élimination

Le ropinirole inchangé et les métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. La demi-vie d'élimination du ropinirole est de 6 heures en moyenne.

Linéarité

La pharmacocinétique du ropinirole est globalement linéaire (C_{max} et AUC) dans l'intervalle thérapeutique entre 0,25 mg et 4 mg après dose unique et doses répétées.

Caractéristiques liées à la population

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, une diminution d'environ 30% de la clairance systémique du ropinirole est possible.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), aucun changement de la pharmacocinétique du ropinirole n'est observé. Aucune donnée n'est disponible chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère.

5.3. Données de sécurité précliniques

Toxicologie : Le profil toxicologique est principalement déterminé par l'activité pharmacologique du produit : changements de comportement, hypo-prolactinémie, diminution de la pression sanguine et du rythme cardiaque, ptosis et salivation. Dans une étude à long terme chez le rat albinos à forte dose (50 mg/kg), des dégénérescences rétinienne, probablement liées à une augmentation de l'exposition à la lumière, ont été observées et uniquement dans cette espèce.

Génotoxicité : Aucune génotoxicité n'a été observée lors de la série habituelle de tests *in vitro* et *in vivo*.

Carcinogénicité : Des études conduites durant deux ans chez la souris et le rat à des doses supérieures à 50 mg/kg n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène chez la souris. Chez le rat, les seuls effets reliés au produit étaient une hyperplasie des cellules de Leydig et des adénomes testiculaires dus à l'effet hypo-prolactinémiant du ropinirole. Ces lésions ont été considérées comme un phénomène spécifique d'espèce et ne constituent pas un risque pour l'utilisation clinique du ropinirole.

Toxicité sur la reproduction : L'administration de ropinirole chez la rate gravide à des doses toxiques a montré une diminution du poids fœtal à la dose de 60 mg/kg (approximativement 15 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme), une augmentation de la mort fœtale à la dose de 90 mg/kg (approximativement 25 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme) et des malformations digitales à la dose de 150 mg/kg (approximativement 40 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme). Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène chez le rat à la dose de 120 mg/kg (approximativement 30 fois l'AUC à la dose maximale chez l'homme) et aucun indice ne laisse supposer un effet sur le développement chez le lapin.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Laque aluminique d'indigotine (E132)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC/PCTFE/Aluminium).

Boîtes de 28 ou 84 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles

78163 Marly-le-Roi Cedex

France

Tel + 33 1 39 17 80 00

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter nationalement]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[JJ mois AAAA]

[A compléter nationalement]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

[MM AAAA]

[A compléter nationalement]

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADARTREL 1 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) :

Lactose

Pour tous les excipients, cf. rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé vert, de forme ovale, gravé « GS » sur une face et « SJG » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique du Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère (voir section 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Adultes

La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Le ropinirole doit être administré au moment du coucher mais pas plus de 3 heures avant celui-ci. Le ropinirole peut être pris au cours du repas afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Instauration du traitement (semaine 1) :

La dose initiale recommandée est de 0,25 mg, une fois par jour (comme indiqué ci-dessous) pendant deux jours. Si cette dose est bien tolérée, elle sera augmentée à 0,5 mg, une fois par jour jusqu'à la fin de la première semaine.

Poursuite du traitement (à partir de la semaine 2) :

Après la phase d'instauration du traitement, la dose quotidienne sera augmentée jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique optimale. Dans les essais cliniques, la dose moyenne utilisée, chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère, a été de 2 mg une fois par jour.

La dose peut être augmentée jusqu'à 1 mg une fois par jour à la deuxième semaine. La dose peut ensuite être augmentée de 0,5 mg par semaine sur les deux semaines suivantes, jusqu'à atteindre une dose de 2 mg une fois par jour. Chez certains patients, pour obtenir une amélioration optimale, la dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 4 mg au maximum, en une prise par jour. Au cours des essais cliniques, la dose a été augmentée de 0,5 mg par semaine jusqu'à atteindre la dose de 3 mg une fois par jour, puis de 1 mg jusqu'à atteindre la dose maximale recommandée de 4 mg une fois par jour, comme le montre le tableau 1.

Des doses supérieures à 4 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos.

Tableau 1 : Schéma posologique

Semaine	2	3	4	5*	6*	7*
Dose quotidienne (mg/jour en une prise)	1	1,5	2	2,5	3	4

*Pour atteindre une amélioration optimale chez certains patients.

La réponse du patient au ropinirole devra être évaluée après 3 mois de traitement (voir section 5.1). A la fin de cette période, la dose prescrite et la nécessité de continuer le traitement devront être réévaluées. Si le traitement est interrompu pendant plus de quelques jours, la reprise du traitement devra se faire selon le même schéma posologique décrit plus haut.

Enfants et adolescents

Adartrel n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

Sujets âgés

La clairance du ropinirole est diminuée chez les patients de plus de 65 ans. Les augmentations de dose seront plus progressives et adaptées en fonction de la réponse clinique.

Insuffisants rénaux

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le ropinirole ne devra pas être utilisé pour traiter l'akathisie, la tasikinésie (tendance compulsive à la marche induite par les neuroleptiques) ou un Syndrome des Jambes Sans Repos secondaire (par exemple : lié à une insuffisance rénale, à une anémie par carence martiale ou à une grossesse).

Une aggravation paradoxale des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos : début plus précoce (augmentation) et réapparition des symptômes tôt le matin (rebond en début de matinée) peuvent être observées au cours du traitement par le ropinirole. Dans ce cas, le traitement devra être réévalué et une adaptation de la posologie ou un arrêt du traitement devront être envisagés.

Le ropinirole utilisé dans la maladie de Parkinson a été peu fréquemment associé, à une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine (voir section 4.8), cependant, ceci est très rare dans le Syndrome des Jambes Sans Repos. Néanmoins, les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement avec ropinirole.

Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. De plus, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement pourra être envisagé.

Les patients présentant des troubles psychotiques majeurs ne doivent pas être traités par des agonistes dopaminergiques à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque encouru.

Le ropinirole devra être administré avec prudence aux patients ayant une insuffisance hépatique modérée. La survenue d'effets indésirables devra être étroitement surveillée.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

En raison du risque d'hypotension, les patients ayant une affection cardio-vasculaire sévère (en particulier insuffisance coronarienne) doivent être traités avec prudence.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Une étude pharmacocinétique (avec du ropinirole à la dose de 2 mg, 3 fois par jour) a mis en évidence que la ciprofloxacine a augmenté la C_{max} et l'aire sous la courbe (AUC) du ropinirole, respectivement de 60 et 84%, avec un risque potentiel d'effets indésirables. Ainsi, chez les patients recevant déjà du ropinirole, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du ropinirole quand des médicaments connus pour inhiber le CYP1A2 (tels que la ciprofloxacine, l'énoxacine ou la fluvoxamine) sont introduits ou arrêtés.

Une étude d'interaction pharmacocinétique menée entre le ropinirole (à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour) et la théophylline, un substrat du CYP1A2, n'a pas mis en évidence de modification de la pharmacocinétique du ropinirole ou de la théophylline. Par conséquent, il n'est pas attendu que le ropinirole interagisse avec les autres médicaments métabolisés par le cytochrome CYP1A2.

Les données *in vitro* ont montré qu'aux doses thérapeutiques, le ropinirole a un faible potentiel inhibiteur du cytochrome P450. Il est donc peu probable que le ropinirole altère la pharmacocinétique des autres médicaments par la voie du cytochrome P450.

Fumer provoque une induction du métabolisme de l'isoenzyme CYP1A2. Ainsi, lorsqu'un patient arrête ou commence à fumer pendant un traitement par ropinirole, une adaptation de la posologie peut être nécessaire.

Une augmentation des concentrations plasmatiques du ropinirole a été observée chez les patientes traitées par une hormonothérapie substitutive. Chez les patientes recevant déjà une hormonothérapie substitutive, le traitement par le ropinirole peut être commencé de façon habituelle. Toutefois, une adaptation de la posologie du ropinirole pourra être nécessaire, au regard de la clinique, en cas d'instauration ou d'arrêt d'une hormonothérapie substitutive.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le ropinirole et la dompéridone (médicament indiqué dans le traitement des nausées et des vomissements), qui pourrait justifier un ajustement de la posologie de l'un ou l'autre de ces médicaments. La dompéridone antagonise les effets dopaminergiques périphériques du ropinirole et ne traverse pas la barrière hémato-méningée. D'où son intérêt comme anti-émétisant chez les patients traités avec un agoniste dopaminergique d'action centrale.

Les neuroleptiques et autres antagonistes dopaminergiques à action centrale, comme le sulpiride ou métoclopramide, peuvent diminuer l'efficacité du ropinirole. Par conséquent, l'association du ropinirole à ces médicaments doit être évitée.

4.6. Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du ropinirole chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir section 5.3). Le risque potentiel dans l'espèce humaine étant inconnu, le ropinirole n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel encouru par le fœtus.

Le ropinirole ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients traités par ropinirole présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines), et ce jusqu'à la disparition de ces effets (voir section 4.4).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous sont classés par système organe et par fréquence. Les fréquences issues des essais cliniques sont déterminées comme ayant une incidence supérieure à celle du placebo

et sont classées en très fréquents (>1/10), fréquents (>1/100, <1/10) ou peu fréquents (>1/1 000, <1/100).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Utilisation du ropinirole dans le Syndrome des Jambes Sans Repos

Au cours des essais cliniques chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des nausées (environ 30% des patients). En général, les effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée et sont survenus en début de traitement ou lors de l'augmentation de la posologie. Peu de patients sont sortis d'essai en raison d'effets indésirables.

Le tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables rapportés à une fréquence supérieure ou égale à 1% par rapport à celle du placebo lors des essais cliniques sur 12 semaines chez les patients traités par ropinirole, ou ceux rapportés de manière peu fréquente mais connus pour être associés au ropinirole.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques sur 12 semaines chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos (ropinirole : n = 309 ; placebo : n = 307)

<i>Troubles psychiatriques</i>	
Fréquents	Nervosité
Peu fréquents	Confusion
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Fréquents	Syncope, somnolence, vertiges
<i>Troubles vasculaires</i>	
Peu fréquents	Hypotension orthostatique, hypotension
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Très fréquents	Vomissements, nausées
Fréquents	Douleurs abdominales
<i>Troubles généraux</i>	
Fréquents	Fatigue

Des hallucinations ont été peu fréquemment rapportées dans les études cliniques à long terme en ouvert.

Une aggravation paradoxale des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos : début plus précoce (augmentation) et réapparition des symptômes tôt le matin (rebond en début de matinée) peuvent être observées lors du traitement par ropinirole.

Prise en charge des effets indésirables

Une réduction de la posologie devra être envisagée en cas de survenue d'effets indésirables significatifs. Après amélioration de l'effet indésirable, la posologie pourra être ré-augmentée progressivement. Des médicaments anti-nauséeux qui ne sont pas des antagonistes dopaminergiques d'action centrale, tels que la dompéridone, peuvent être utilisés, si nécessaire.

Autre expérience clinique avec le ropinirole

Le ropinirole est aussi indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les effets indésirables rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo chez les patients ayant une maladie de Parkinson traités par le ropinirole, en monothérapie ou en association, à des doses allant jusqu'à 24 mg par jour, sont présentés ci-dessous.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques dans la maladie de Parkinson à des doses allant jusqu'à 24 mg par jour.

<i>Troubles psychiatriques</i>	
Fréquents	Hallucinations, confusion

Peu fréquents	Augmentation de la libido
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Très fréquents	Syncope, dyskinésie, somnolence
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Vomissements, douleurs abdominales, brûlures d'estomac
<i>Troubles généraux</i>	
Fréquents	Oedème des membres inférieurs

Données post-commercialisation

Le ropinirole utilisé dans la maladie de Parkinson est associé à une somnolence et, a été, peu fréquemment (>1/1 000, <1/100) associé à une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine. Cependant, ces effets sont très rares (<1/10 000) dans le Syndrome des Jambes Sans Repos.

Suite à l'administration du ropinirole, une hypotension orthostatique ou une hypotension, rarement sévère, ont été rapportées peu fréquemment (>1/1 000, <1/100).

De très rares cas (<1/10 000) de réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques, ont été rapportés.

4.9. Surdosage

En cas d'un surdosage au ropinirole, les symptômes attendus devraient être liés à son activité dopaminergique. Ces symptômes pourront être atténués par un traitement approprié par des antagonistes dopaminergiques, tels que les neuroleptiques ou le métoclopramide.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agoniste dopaminergique

Code ATC : N04BC04

Mécanisme d'action

Le ropinirole est un agoniste dopaminergique non ergoté des récepteurs D2/D3 qui stimule les récepteurs dopaminergiques du striatum.

Efficacité clinique

ADARTREL doit être seulement prescrit aux patients présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère. Les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère se plaignent généralement d'insomnie ou de gêne sévère au niveau des membres.

Dans quatre études randomisées sur 12 semaines évaluant le ropinirole versus placebo chez des patients présentant un Syndrome de Jambes Sans Repos, les effets sur les scores de l'échelle IRLS (International Restless Legs Syndrome rating Scale) ont été comparés à la 12^{ème} semaine par rapport à l'état initial. La dose moyenne de ropinirole chez les patients modérés à sévères était de 2,0 mg/jour. Dans une analyse regroupée de ces quatre études chez les patients présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère, la différence ajustée entre les deux groupes de traitement pour le score de l'échelle IRLS, à la semaine 12, en analyse LOCF (Last Observation Carried Forward) dans la population en intention de traiter a été, entre l'état initial et la semaine 12, de -4,0 points (IC 95% [-5,6 ; -2,4], p<0,0001). Chez ces patients, le score moyen d'IRLS est passé de 28,4 à 13,5 dans le groupe ropinirole et de 28,2 à 17,4 dans le groupe placebo.

Une étude de polysomnographie sur 12 semaines, contrôlée contre placebo, chez des patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos, a évalué l'effet du traitement par le ropinirole sur les mouvements périodiques des jambes durant le sommeil. Des différences statistiquement significatives ont été

observées entre l'état initial et la semaine 12 pour l'indice des mouvements périodiques des jambes durant le sommeil.

Il n'existe pas de données suffisantes pour démontrer l'efficacité à long terme du ropinirole dans le Syndrome des Jambes Sans Repos (voir section 4.2). Cependant dans une étude sur 36 semaines, les patients ayant continué le ropinirole ont présenté un taux significativement plus bas de rechute par rapport à ceux sous placebo (33% versus 58%, $p = 0,0156$).

L'analyse regroupée des données des quatre études randomisées sur 12 semaines évaluant le ropinirole versus placebo chez des patients présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère, a montré que les patients traités par ropinirole ont présenté une amélioration significative par rapport au placebo sur les domaines de l'échelle MOS Sleep (Medical Outcome Study Sleep) (Scores de 0 à 100 pour chaque domaine excepté pour la quantité de sommeil). Les différences ajustées entre les bras ropinirole et placebo ont été : de -15,2 (IC95% [-19,37 ; -10,94] ; $p < 0,0001$) pour les troubles du sommeil, de 0,7 heure (IC95% [0,49 ; 0,94] ; $p < 0,0001$) pour la quantité de sommeil, de 18,6 (IC95% [13,77 ; 23,45] ; $p < 0,0001$) pour la qualité du sommeil et de -7,45 (IC95% [-10,86 ; -4,23] ; $p < 0,0001$) pour la somnolence diurne.

Un phénomène de rebond suivant l'interruption du traitement par ropinirole ne peut pas être exclu (rebond de fin de traitement). Au cours des essais cliniques, bien que le score moyen total de l'IRLS, 7 à 10 jours après arrêt de traitement ait été plus élevé chez les patients traités par ropinirole comparativement aux patients sous placebo, la sévérité des symptômes à l'arrêt du traitement n'a généralement pas été supérieure à celle observée lors de leur état initial.

Dans les études cliniques, la plupart des patients étaient d'origine caucasienne.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50% (36% à 57%) avec une C_{max} obtenue en moyenne 1,5 heures après la prise. En présence de nourriture, on constate un retard d'apparition du C_{max} d'environ 2,6 heures et une réduction du pic plasmatique de 25%, sans incidence sur la quantité biodisponible. La biodisponibilité du ropinirole fait l'objet d'une large variabilité inter-individuelle.

Distribution

La fixation du ropinirole aux protéines plasmatiques est peu importante (< 40%), sans incidence sur la distribution qui est très large (volume de distribution de l'ordre de 7 l/kg).

Métabolisme

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Aucun des métabolites formés ne participe à l'activité résultante du produit et le métabolite principal est au moins 100 fois moins puissant que le ropinirole dans les modèles animaux explorant la fonction dopaminergique.

Élimination

Le ropinirole inchangé et les métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. La demi-vie d'élimination du ropinirole est de 6 heures en moyenne.

Linéarité

La pharmacocinétique du ropinirole est globalement linéaire (C_{max} et AUC) dans l'intervalle thérapeutique entre 0,25 mg et 4 mg après dose unique et doses répétées.

Caractéristiques liées à la population

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, une diminution d'environ 30% de la clairance systémique du ropinirole est possible.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), aucun changement de la pharmacocinétique du ropinirole n'est observé. Aucune donnée n'est disponible chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère.

5.3. Données de sécurité précliniques

Toxicologie : Le profil toxicologique est principalement déterminé par l'activité pharmacologique du produit : changements de comportement, hypo-prolactinémie, diminution de la pression sanguine et du rythme cardiaque, ptosis et salivation. Dans une étude à long terme chez le rat albinos à forte dose (50 mg/kg), des dégénérescences rétinienne, probablement liées à une augmentation de l'exposition à la lumière, ont été observées et uniquement dans cette espèce.

Génotoxicité : Aucune génotoxicité n'a été observée lors de la série habituelle de tests *in vitro* et *in vivo*.

Carcinogénicité : Des études conduites durant deux ans chez la souris et le rat à des doses supérieures à 50 mg/kg n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène chez la souris. Chez le rat, les seuls effets reliés au produit étaient une hyperplasie des cellules de Leydig et des adénomes testiculaires dus à l'effet hypo-prolactinémiant du ropinirole. Ces lésions ont été considérées comme un phénomène spécifique d'espèce et ne constituent pas un risque pour l'utilisation clinique du ropinirole.

Toxicité sur la reproduction : L'administration de ropinirole chez la rate gravide à des doses toxiques a montré une diminution du poids fœtal à la dose de 60 mg/kg (approximativement 15 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme), une augmentation de la mort fœtale à la dose de 90 mg/kg (approximativement 25 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme) et des malformations digitales à la dose de 150 mg/kg (approximativement 40 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme). Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène chez le rat à la dose de 120 mg/kg (approximativement 30 fois l'AUC à la dose maximale chez l'homme) et aucun indice ne laisse supposer un effet sur le développement chez le lapin.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Laque aluminique d'indigotine (E132)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC/PCTFE/Aluminium).

Boîtes de 28 ou 84 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roi Cedex
France
Tel + 33 1 39 17 80 00

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter nationalement]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[JJ mois AAAA]

[A compléter nationalement]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

[MM AAAA]

[A compléter nationalement]

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADARTREL 2 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate).

Excipient(s) :

Lactose

Pour tous les excipients, cf. rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rose, de forme ovale, gravé « GS » sur une face et « GYG » sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique du Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère (voir section 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Adultes

La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Le ropinirole doit être administré au moment du coucher mais pas plus de 3 heures avant celui-ci. Le ropinirole peut être pris au cours du repas afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Instauration du traitement (semaine 1) :

La dose initiale recommandée est de 0,25 mg, une fois par jour (comme indiqué ci-dessous) pendant deux jours. Si cette dose est bien tolérée, elle sera augmentée à 0,5 mg, une fois par jour jusqu'à la fin de la première semaine.

Poursuite du traitement (à partir de la semaine 2) :

Après la phase d'instauration du traitement, la dose quotidienne sera augmentée jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique optimale. Dans les essais cliniques, la dose moyenne utilisée, chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère, a été de 2 mg une fois par jour.

La dose peut être augmentée jusqu'à 1 mg une fois par jour à la deuxième semaine. La dose peut ensuite être augmentée de 0,5 mg par semaine sur les deux semaines suivantes, jusqu'à atteindre une dose de 2 mg une fois par jour. Chez certains patients, pour obtenir une amélioration optimale, la dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à 4 mg au maximum, en une prise par jour. Au cours des essais cliniques, la dose a été augmentée de 0,5 mg par semaine jusqu'à atteindre la dose de 3 mg une fois par jour, puis de 1 mg jusqu'à atteindre la dose maximale recommandée de 4 mg une fois par jour, comme le montre le tableau 1.

Des doses supérieures à 4 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos.

Tableau 1 : Schéma posologique

Semaine	2	3	4	5*	6*	7*
Dose quotidienne (mg/jour en une prise)	1	1,5	2	2,5	3	4

*Pour atteindre une amélioration optimale chez certains patients.

La réponse du patient au ropinirole devra être évaluée après 3 mois de traitement (voir section 5.1). A la fin de cette période, la dose prescrite et la nécessité de continuer le traitement devront être réévaluées. Si le traitement est interrompu pendant plus de quelques jours, la reprise du traitement devra se faire selon le même schéma posologique décrit plus haut.

Enfants et adolescents

Adartrel n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

Sujets âgés

La clairance du ropinirole est diminuée chez les patients de plus de 65 ans. Les augmentations de dose seront plus progressives et adaptées en fonction de la réponse clinique.

Insuffisants rénaux

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique sévère.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le ropinirole ne devra pas être utilisé pour traiter l'akathisie, la tasikinésie (tendance compulsive à la marche induite par les neuroleptiques) ou un Syndrome des Jambes Sans Repos secondaire (par exemple : lié à une insuffisance rénale, à une anémie par carence martiale ou à une grossesse).

Une aggravation paradoxale des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos : début plus précoce (augmentation) et réapparition des symptômes tôt le matin (rebond en début de matinée) peuvent être observées au cours du traitement par le ropinirole. Dans ce cas, le traitement devra être réévalué et une adaptation de la posologie ou un arrêt du traitement devront être envisagés.

Le ropinirole utilisé dans la maladie de Parkinson a été peu fréquemment associé, à une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine (voir section 4.8), cependant, ceci est très rare dans le Syndrome des Jambes Sans Repos. Néanmoins, les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement avec ropinirole.

Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. De plus, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement pourra être envisagé.

Les patients présentant des troubles psychotiques majeurs ne doivent pas être traités par des agonistes dopaminergiques à moins que le bénéfice attendu l'emporte sur le risque encouru.

Le ropinirole devra être administré avec prudence aux patients ayant une insuffisance hépatique modérée. La survenue d'effets indésirables devra être étroitement surveillée.

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

En raison du risque d'hypotension, les patients ayant une affection cardio-vasculaire sévère (en particulier insuffisance coronarienne) doivent être traités avec prudence.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Une étude pharmacocinétique (avec du ropinirole à la dose de 2 mg, 3 fois par jour) a mis en évidence que la ciprofloxacine a augmenté la C_{max} et l'aire sous la courbe (AUC) du ropinirole, respectivement de 60 et 84%, avec un risque potentiel d'effets indésirables. Ainsi, chez les patients recevant déjà du ropinirole, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du ropinirole quand des médicaments connus pour inhiber le CYP1A2 (tels que la ciprofloxacine, l'énoxacine ou la fluvoxamine) sont introduits ou arrêtés.

Une étude d'interaction pharmacocinétique menée entre le ropinirole (à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour) et la théophylline, un substrat du CYP1A2, n'a pas mis en évidence de modification de la pharmacocinétique du ropinirole ou de la théophylline. Par conséquent, il n'est pas attendu que le ropinirole interagisse avec les autres médicaments métabolisés par le cytochrome CYP1A2.

Les données *in vitro* ont montré qu'aux doses thérapeutiques, le ropinirole a un faible potentiel inhibiteur du cytochrome P450. Il est donc peu probable que le ropinirole altère la pharmacocinétique des autres médicaments par la voie du cytochrome P450.

Fumer provoque une induction du métabolisme de l'isoenzyme CYP1A2. Ainsi, lorsqu'un patient arrête ou commence à fumer pendant un traitement par ropinirole, une adaptation de la posologie peut être nécessaire.

Une augmentation des concentrations plasmatiques du ropinirole a été observée chez les patientes traitées par une hormonothérapie substitutive. Chez les patientes recevant déjà une hormonothérapie substitutive, le traitement par le ropinirole peut être commencé de façon habituelle. Toutefois, une adaptation de la posologie du ropinirole pourra être nécessaire, au regard de la clinique, en cas d'instauration ou d'arrêt d'une hormonothérapie substitutive.

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le ropinirole et la dompéridone (médicament indiqué dans le traitement des nausées et des vomissements), qui pourrait justifier un ajustement de la posologie de l'un ou l'autre de ces médicaments. La dompéridone antagonise les effets dopaminergiques périphériques du ropinirole et ne traverse pas la barrière hémato-méningée. D'où son intérêt comme anti-émétisant chez les patients traités avec un agoniste dopaminergique d'action centrale.

Les neuroleptiques et autres antagonistes dopaminergiques à action centrale, comme le sulpiride ou métoclopramide, peuvent diminuer l'efficacité du ropinirole. Par conséquent, l'association du ropinirole à ces médicaments doit être évitée.

4.6. Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du ropinirole chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir section 5.3). Le risque potentiel dans l'espèce humaine étant inconnu, le ropinirole n'est pas recommandé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel encouru par le fœtus.

Le ropinirole ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients traités par ropinirole présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire de véhicules ni exercer une activité où une altération de leur vigilance pourrait les exposer eux-mêmes ou d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple l'utilisation de machines), et ce jusqu'à la disparition de ces effets (voir section 4.4).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous sont classés par système organe et par fréquence. Les fréquences issues des essais cliniques sont déterminées comme ayant une incidence supérieure à celle du placebo et sont classées en très fréquents (>1/10), fréquents (>1/100, <1/10) ou peu fréquents (>1/1 000, <1/100).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Utilisation du ropinirole dans le Syndrome des Jambes Sans Repos

Au cours des essais cliniques chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des nausées (environ 30% des patients). En général, les effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée et sont survenus en début de traitement ou lors de l'augmentation de la posologie. Peu de patients sont sortis d'essai en raison d'effets indésirables.

Le tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables rapportés à une fréquence supérieure ou égale à 1% par rapport à celle du placebo lors des essais cliniques sur 12 semaines chez les patients traités par ropinirole, ou ceux rapportés de manière peu fréquente mais connus pour être associés au ropinirole.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques sur 12 semaines chez les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos (ropinirole : n = 309 ; placebo : n = 307)

<i>Troubles psychiatriques</i>	
Fréquents	Nervosité
Peu fréquents	Confusion
<i>Troubles du système nerveux</i>	
Fréquents	Syncope, somnolence, vertiges
<i>Troubles vasculaires</i>	
Peu fréquents	Hypotension orthostatique, hypotension
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Très fréquents	Vomissements, nausées
Fréquents	Douleurs abdominales
<i>Troubles généraux</i>	
Fréquents	Fatigue

Des hallucinations ont été peu fréquemment rapportées dans les études cliniques à long terme en ouvert.

Une aggravation paradoxale des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos : début plus précoce (augmentation) et réapparition des symptômes tôt le matin (rebond en début de matinée) peuvent être observées lors du traitement par ropinirole.

Prise en charge des effets indésirables

Une réduction de la posologie devra être envisagée en cas de survenue d'effets indésirables significatifs. Après amélioration de l'effet indésirable, la posologie pourra être ré-augmentée progressivement. Des médicaments anti-nauséeux qui ne sont pas des antagonistes dopaminergiques d'action centrale, tels que la dompéridone, peuvent être utilisés, si nécessaire.

Autre expérience clinique avec le ropinirole

Le ropinirole est aussi indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les effets indésirables rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo chez les patients ayant une maladie de Parkinson traités par le ropinirole, en monothérapie ou en association, à des doses allant jusqu'à 24 mg par jour, sont présentés ci-dessous.

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques dans la maladie de Parkinson à des doses allant jusqu'à 24 mg par jour.

<i>Troubles psychiatriques</i>	
Fréquents	Hallucinations, confusion
Peu fréquents	Augmentation de la libido
<i>Troubles du système nerveux</i>	

Très fréquents	Syncope, dyskinésie, somnolence
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Vomissements, douleurs abdominales, brûlures d'estomac
<i>Troubles généraux</i>	
Fréquents	Oedème des membres inférieurs

Données post-commercialisation

Le ropinirole utilisé dans la maladie de Parkinson est associé à une somnolence et, a été, peu fréquemment (>1/1 000, <1/100) associé à une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine. Cependant, ces effets sont très rares (<1/10 000) dans le Syndrome des Jambes Sans Repos.

Suite à l'administration du ropinirole, une hypotension orthostatique ou une hypotension, rarement sévère, ont été rapportées peu fréquemment (>1/1 000, <1/100).

De très rares cas (<1/10 000) de réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques, ont été rapportés.

4.9. Surdosage

En cas d'un surdosage au ropinirole, les symptômes attendus devraient être liés à son activité dopaminergique. Ces symptômes pourront être atténués par un traitement approprié par des antagonistes dopaminergiques, tels que les neuroleptiques ou le métoclopramide.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agoniste dopaminergique

Code ATC : N04BC04

Mécanisme d'action

Le ropinirole est un agoniste dopaminergique non ergoté des récepteurs D2/D3 qui stimule les récepteurs dopaminergiques du striatum.

Efficacité clinique

ADARTREL doit être seulement prescrit aux patients présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère. Les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère se plaignent généralement d'insomnie ou de gêne sévère au niveau des membres.

Dans quatre études randomisées sur 12 semaines évaluant le ropinirole versus placebo chez des patients présentant un Syndrome de Jambes Sans Repos, les effets sur les scores de l'échelle IRLS (International Restless Legs Syndrome rating Scale) ont été comparés à la 12^{ème} semaine par rapport à l'état initial. La dose moyenne de ropinirole chez les patients modérés à sévères était de 2,0 mg/jour. Dans une analyse regroupée de ces quatre études chez les patients présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère, la différence ajustée entre les deux groupes de traitement pour le score de l'échelle IRLS, à la semaine 12, en analyse LOCF (Last Observation Carried Forward) dans la population en intention de traiter a été, entre l'état initial et la semaine 12, de -4,0 points (IC 95% [-5,6 ; -2,4], p<0,0001). Chez ces patients, le score moyen d'IRLS est passé de 28,4 à 13,5 dans le groupe ropinirole et de 28,2 à 17,4 dans le groupe placebo.

Une étude de polysomnographie sur 12 semaines, contrôlée contre placebo, chez des patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos, a évalué l'effet du traitement par le ropinirole sur les mouvements périodiques des jambes durant le sommeil. Des différences statistiquement significatives ont été observées entre l'état initial et la semaine 12 pour l'indice des mouvements périodiques des jambes durant le sommeil.

Il n'existe pas de données suffisantes pour démontrer l'efficacité à long terme du ropinirole dans le Syndrome des Jambes Sans Repos (voir section 4.2). Cependant dans une étude sur 36 semaines, les patients ayant continué le ropinirole ont présenté un taux significativement plus bas de rechute par rapport à ceux sous placebo (33% versus 58%, $p=0,0156$).

L'analyse regroupée des données des quatre études randomisées sur 12 semaines évaluant le ropinirole versus placebo chez des patients présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère, a montré que les patients traités par ropinirole ont présenté une amélioration significative par rapport au placebo sur les domaines de l'échelle MOS Sleep (Medical Outcome Study Sleep) (Scores de 0 à 100 pour chaque domaine excepté pour la quantité de sommeil). Les différences ajustées entre les bras ropinirole et placebo ont été : de -15,2 (IC95% [-19,37 ; -10,94] ; $p<0,0001$) pour les troubles du sommeil, de 0,7 heure (IC95% [0,49 ; 0,94] ; $p<0,0001$) pour la quantité de sommeil, de 18,6 (IC95% [13,77 ; 23,45] ; $p<0,0001$) pour la qualité du sommeil et de -7,45 (IC95% [-10,86 ; -4,23] ; $p<0,0001$) pour la somnolence diurne.

Un phénomène de rebond suivant l'interruption du traitement par ropinirole ne peut pas être exclu (rebond de fin de traitement). Au cours des essais cliniques, bien que le score moyen total de l'IRLS, 7 à 10 jours après arrêt de traitement ait été plus élevé chez les patients traités par ropinirole comparativement aux patients sous placebo, la sévérité des symptômes à l'arrêt du traitement n'a généralement pas été supérieure à celle observée lors de leur état initial.

Dans les études cliniques, la plupart des patients étaient d'origine caucasienne.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50% (36% à 57%) avec une C_{max} obtenue en moyenne 1,5 heures après la prise. En présence de nourriture, on constate un retard d'apparition du C_{max} d'environ 2,6 heures et une réduction du pic plasmatique de 25%, sans incidence sur la quantité biodisponible. La biodisponibilité du ropinirole fait l'objet d'une large variabilité inter-individuelle.

Distribution

La fixation du ropinirole aux protéines plasmatiques est peu importante (< 40%), sans incidence sur la distribution qui est très large (volume de distribution de l'ordre de 7 l/kg).

Métabolisme

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Aucun des métabolites formés ne participe à l'activité résultante du produit et le métabolite principal est au moins 100 fois moins puissant que le ropinirole dans les modèles animaux explorant la fonction dopaminergique.

Élimination

Le ropinirole inchangé et les métabolites sont essentiellement éliminés par voie rénale. La demi-vie d'élimination du ropinirole est de 6 heures en moyenne.

Linéarité

La pharmacocinétique du ropinirole est globalement linéaire (C_{max} et AUC) dans l'intervalle thérapeutique entre 0,25 mg et 4 mg après dose unique et doses répétées.

Caractéristiques liées à la population

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, une diminution d'environ 30% de la clairance systémique du ropinirole est possible.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), aucun changement de la pharmacocinétique du ropinirole n'est observé. Aucune donnée n'est disponible chez le patient présentant une insuffisance rénale sévère.

5.3. Données de sécurité précliniques

Toxicologie : Le profil toxicologique est principalement déterminé par l'activité pharmacologique du produit : changements de comportement, hypo-prolactinémie, diminution de la pression sanguine et du rythme cardiaque, ptosis et salivation. Dans une étude à long terme chez le rat albinos à forte dose (50 mg/kg), des dégénérescences rétinienne, probablement liées à une augmentation de l'exposition à la lumière, ont été observées et uniquement dans cette espèce.

Génotoxicité : Aucune génotoxicité n'a été observée lors de la série habituelle de tests *in vitro* et *in vivo*.

Carcinogénicité : Des études conduites durant deux ans chez la souris et le rat à des doses supérieures à 50 mg/kg n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène chez la souris. Chez le rat, les seuls effets reliés au produit étaient une hyperplasie des cellules de Leydig et des adénomes testiculaires dus à l'effet hypo-prolactinémiant du ropinirole. Ces lésions ont été considérées comme un phénomène spécifique d'espèce et ne constituent pas un risque pour l'utilisation clinique du ropinirole.

Toxicité sur la reproduction : L'administration de ropinirole chez la rate gravide à des doses toxiques a montré une diminution du poids fœtal à la dose de 60 mg/kg (approximativement 15 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme), une augmentation de la mort fœtale à la dose de 90 mg/kg (approximativement 25 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme) et des malformations digitales à la dose de 150 mg/kg (approximativement 40 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme). Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène chez le rat à la dose de 120 mg/kg (approximativement 30 fois l'AUC à la dose maximale chez l'homme) et aucun indice ne laisse supposer un effet sur le développement chez le lapin.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage:

Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC/PCTFE/Aluminium).

Boîtes de 28 ou 84 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoire GlaxoSmithKline

100, route de Versailles

78163 Marly-le-Roi Cedex

France

Tel + 33 1 39 17 80 00

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter nationalement]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[JJ mois AAAA]

[A compléter nationalement]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

[MM AAAA]

[A compléter nationalement]

B. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADARTREL 0,25 mg, comprimés pelliculés
Ropinirole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,25 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose.
Pour plus d'information, voir la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

2 comprimés pelliculés.
12 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

Se conformer à la prescription de votre médecin.

8. DATE DE PÉREMPTION

exp (MM/AAAA)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter nationalement]

13. NUMÉRO DU LOT

[A compléter nationalement]

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[A compléter nationalement]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter nationalement]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADARTREL 0,25 mg, comprimés pelliculés
Ropinirole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoire GlaxoSmithKline

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

3. DATE DE PÉREMPTION

exp (MM/AAAA)

4. NUMÉRO DE LOT

lot (YYYYYY)

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADARTREL 0,5 mg, comprimés pelliculés
Ropinirole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,5 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose.
Pour plus d'information, voir la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés.
84 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

Se conformer à la prescription de votre médecin.

8. DATE DE PÉREMPTION

exp (MM/AAAA)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter nationalement]

13. NUMÉRO DU LOT

[A compléter nationalement]

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[A compléter nationalement]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter nationalement]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADARTREL 0,5 mg, comprimés pelliculés
Ropinirole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoire GlaxoSmithKline

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

3. DATE DE PÉREMPTION

exp (MM/AAAA)

4. NUMÉRO DE LOT

lot (YYYYYY)

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADARTREL 1 mg, comprimés pelliculés
Ropinirole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose.
Pour plus d'information, voir la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

Se conformer à la prescription de votre médecin.

8. DATE DE PÉREMPTION

exp (MM/AAAA)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter nationalement]

13. NUMÉRO DU LOT

[A compléter nationalement]

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[A compléter nationalement]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter nationalement]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADARTREL 1 mg, comprimés pelliculés
Ropinirole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoire GlaxoSmithKline

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

3. DATE DE PÉREMPTION

exp (MM/AAAA)

4. NUMÉRO DE LOT

lot (YYYYYY)

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Carton

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADARTREL 2 mg, comprimés pelliculés
Ropinirole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 2 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce médicament contient du lactose.
Pour plus d'information, voir la notice.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

28 comprimés pelliculés.
84 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NECESSAIRE

Se conformer à la prescription de votre médecin.

8. DATE DE PÉREMPTION

exp (MM/AAAA)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter nationalement]

13. NUMÉRO DU LOT

[A compléter nationalement]

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

[A compléter nationalement]

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

[A compléter nationalement]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

ADARTREL 2 mg, comprimés pelliculés
Ropinirole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoire GlaxoSmithKline

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

3. DATE DE PÉREMPTION

exp (MM/AAAA)

4. NUMÉRO DE LOT

lot (YYYYYY)

5. AUTRES

C. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ADARTREL 0,25 mg, comprimés pelliculés Ropinirole (sous forme de chlorhydrate)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ADARTREL et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ADARTREL
3. Comment prendre ADARTREL
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ADARTREL
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE ADARTREL ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

ADARTREL appartient à un groupe de médicaments appelés agonistes dopaminergiques. Les agonistes dopaminergiques agissent dans votre cerveau comme la substance chimique naturelle appelée la dopamine.

ADARTREL est indiqué dans le traitement des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère. Les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère se plaignent généralement de troubles du sommeil ou d'une gêne sévère dans les jambes ou les bras.

Le Syndrome des Jambes Sans Repos est caractérisé par un besoin irrésistible de bouger les jambes et occasionnellement les bras, souvent accompagné de sensations désagréables tels que fourmillements, sensations de brûlure ou picotements. Ces signes se manifestent pendant les périodes de repos ou d'inactivité, en position assise ou allongée (en particulier au coucher) et s'aggravent le soir ou la nuit. Habituellement, le seul soulagement est la marche ou le mouvement des membres atteints, ce qui engendre souvent des problèmes de sommeil.

ADARTREL soulage l'inconfort et réduit le besoin de bouger les membres qui perturbent le sommeil.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ADARTREL?

Ne prenez jamais ADARTREL:

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, le ropinirole, ou à l'un des composants contenus dans ADARTREL,
- si vous avez une insuffisance rénale sévère,
- si vous avez une insuffisance hépatique sévère.

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin.

Faites attention avec ADARTREL:

Prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament si vous :

- êtes enceinte ou pensez l'être,

- allaitez,
- êtes intolérant à certains sucres (par exemple le lactose),
- avez une maladie du foie,
- avez des troubles cardiaques sévères,
- avez des troubles psychiques sévères.

Dans ces situations, votre médecin doit surveiller attentivement votre traitement.

Durant le traitement avec ADARTREL, soyez vigilant quand vous conduisez ou utilisez des machines. Si vous souffrez de somnolence excessive ou d'accès de sommeil d'apparition soudaine, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines et consultez votre médecin.

Si durant votre traitement, les symptômes s'aggravent, commencent plus tôt dans la journée ou plus rapidement lors du repos, ou s'ils affectent d'autres parties du corps telles que les bras, il est conseillé de consulter votre médecin qui adaptera la dose d'ADARTREL que vous prenez.

Prise d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les effets d'ADARTREL peuvent être augmentés ou diminués par d'autres médicaments et vice-versa. Ces médicaments incluent :

- ciprofloxacine (antibiotique),
- énoxacine (antibiotique),
- fluvoxamine (médicament pour traiter la dépression),
- théophylline (médicament pour traiter l'asthme),
- traitements hormonaux substitutifs (également appelés THS),
- anti-psychothiques et autres médicaments qui bloquent la dopamine du cerveau (par exemple, le sulpiride ou le métoprolol).

Prévenez votre médecin si :

- vous prenez déjà un autre traitement pour le Syndrome des Jambes Sans Repos,
- vous commencez ou arrêtez de fumer pendant que vous prenez ADARTREL, votre médecin pourra ajuster votre dose.
- vous prenez ADARTREL et que votre médecin souhaite vous prescrire un autre médicament.

Aliments et boissons :

La prise d'ADARTREL avec les aliments peut réduire la sensation de nausées ou de vomissements.

Grossesse :

L'utilisation d'ADARTREL n'est pas recommandée pendant la grossesse. ADARTREL doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si votre médecin a évalué le bénéfice pour vous et les risques pour votre enfant. Consultez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de l'être. Votre médecin adaptera votre traitement.

Allaitement :

ADARTREL ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement car la lactation pourrait être affectée. Consultez votre médecin immédiatement si vous allaitez, ou que vous envisagez d'allaiter. Votre médecin vous conseillera alors d'arrêter votre traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Ce médicament n'affecte habituellement pas les activités normales. Cependant, ADARTREL peut induire une très grande somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire ou vous mettre dans une situation où la somnolence ou l'endormissement pourraient vous exposer à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple, l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces effets.

Informations importantes concernant certains composants d'ADARTREL :

Les patients intolérants au lactose doivent être informés que les comprimés d'ADARTREL contiennent une petite quantité de lactose. Si votre médecin vous a informé de votre intolérance pour certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Enfants :

L'utilisation d'ADARTREL chez les enfants présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos n'a pas été étudiée. Par conséquent, ADARTREL n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

3. COMMENT PRENDRE?

Prenez toujours ADARTREL exactement comme votre médecin vous l'a dit. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr.

Prenez ADARTREL par voie orale, en une prise par jour à heure fixe. ADARTREL est habituellement pris au moment du coucher, mais peut être pris jusqu'à 3 heures avant le coucher.

Avalez le(s) comprimé(s) d'ADARTREL avec un verre d'eau. Vous pouvez prendre ADARTREL en dehors ou pendant les repas. Cependant, ADARTREL pris pendant les repas peut diminuer l'apparition des nausées qui est un effet indésirable possible d'ADARTREL. Ne pas mâcher le(s) comprimé(s).

La dose d'ADARTREL à prendre varie entre les personnes. Vous devrez suivre les instructions de votre médecin qui décidera de la dose journalière à prendre. Lorsque vous commencez à prendre ADARTREL, les doses seront augmentées progressivement.

La dose initiale est de 0,25 mg une fois par jour. Après deux jours, votre médecin augmentera probablement la dose à 0,5 mg une fois par jour jusqu'à la fin de votre première semaine de traitement. Ensuite, votre médecin pourra augmenter votre dose de 0,5 mg par semaine pendant 3 semaines jusqu'à atteindre 2 mg par jour. Chez certains patients pour lesquels l'amélioration est insuffisante, la dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 4 mg par jour. Après 3 mois de traitement par ADARTREL, en fonction de vos symptômes et de votre état général, votre médecin adaptera votre posologie ou arrêtera votre traitement.

N'oubliez pas de prendre votre médicament. Si vous avez des difficultés à vous souvenir quand prendre votre médicament, demandez conseil à votre pharmacien.

Vous devez continuer à prendre votre médicament même si vous ne sentez pas d'amélioration. En effet, chez certains patients, cela peut prendre quelques semaines avant que ce médicament ne soit efficace. Si vous avez l'impression que l'effet d'ADARTREL est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ne prenez pas plus de comprimés que votre médecin ne vous a prescrit.

Si vous avez pris plus d'ADARTREL que vous n'auriez dû : Quelqu'un qui a pris trop d'ADARTREL peut éprouver : nausées ou vomissements, vertige (ou sensation d'étourdissement), somnolence, fatigue (mentale ou physique), maux d'estomac, évanouissement ou nervosité. Si vous avez pris plus d'ADARTREL que vous n'auriez dû ou si quelqu'un d'autre a pris votre médicament, consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Montrez-leur la boîte.

Si vous oubliez de prendre ADARTREL:

Si vous vous rendez compte que vous avez oublié de prendre ADARTREL, ne prenez pas de comprimé supplémentaire pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Prenez la prochaine dose d'ADARTREL à l'heure habituelle. Si vous avez oublié de prendre ADARTREL pendant plusieurs jours, consultez votre médecin pour reprendre ADARTREL.

Si vous arrêtez de prendre ADARTREL:

Si vos symptômes s'aggravent après l'arrêt de votre traitement avec ADARTREL, vous devez contacter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ADARTREL est susceptible d'entraîner des effets indésirables bien que tous les patients n'y soient pas sujets. Indiquez à votre médecin si vous présentez des effets indésirables qui vous inquiètent. Les effets indésirables les plus fréquents d'ADARTREL peuvent survenir chez les patients qui prennent ce traitement pour la première fois et/ou lorsque la dose est augmentée. Ces effets indésirables sont généralement d'intensité légère et peuvent s'atténuer spontanément après avoir pris ce médicament pendant quelques jours.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- nausées ou vomissements,
- vertiges (ou sensation d'étourdissement),
- somnolence,
- fatigue (mentale ou physique),
- maux d'estomac,
- évanouissement,
- nervosité.

Confusion et hallucinations sont des effets indésirables peu fréquents. ADARTREL peut diminuer, également mais peu fréquemment, la tension artérielle ce qui peut entraîner des vertiges en particulier lors du passage de la position assise ou allongée à debout.

Durant le traitement avec ADARTREL, vous pouvez ressentir une aggravation inhabituelle des symptômes (c'est-à-dire que les symptômes s'aggravent, commencent plus tôt dans la journée ou plus rapidement lors du repos, ou qu'ils affectent d'autres parties du corps telles que les bras). Si cela arrive, consultez votre médecin.

Si vos symptômes s'aggravent après avoir arrêté de prendre ADARTREL, contactez votre médecin.

Des cas d'altération de la fonction du foie (tests sanguins anormaux) ont été rapportés très rarement.

ADARTREL peut engendrer une somnolence excessive au cours de la journée et très rarement des accès de sommeil d'apparition soudaine (sans symptôme préalable).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien dès que possible.

5. COMMENT CONSERVER ADARTREL ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ADARTREL après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient ADARTREL :

La substance active est le ropinirole (sous forme de chlorhydrate).

Les autres composants sont :

Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), polysorbate 80 (E433).

A quoi ressemble ADARTREL et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimés pelliculés blancs et ovales, gravés « GS » sur une face et « MLE » sur l'autre face. Chaque boîte contient 2 ou 12 comprimés. Ces présentations ne sont pas toutes les deux commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire : Laboratoire GlaxoSmithKline
 100, route de Versailles
 78163 Marly-le-Roi Cedex
 France
 Tel + 33 1 39 17 80 00

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

Fabricant : SmithKline Beecham Pharmaceuticals
 Manor Royal, Crawley
 West Sussex RH10 9QJ
 Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le :

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ADARTREL 0,50 mg, comprimés pelliculés Ropinirole (sous forme de chlorhydrate)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ADARTREL et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ADARTREL
3. Comment prendre ADARTREL
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ADARTREL
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE ADARTREL ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

ADARTREL appartient à un groupe de médicaments appelés agonistes dopaminergiques. Les agonistes dopaminergiques agissent dans votre cerveau comme la substance chimique naturelle appelée la dopamine.

ADARTREL est indiqué dans le traitement des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère. Les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère se plaignent généralement de troubles du sommeil ou d'une gêne sévère dans les jambes ou les bras.

Le Syndrome des Jambes Sans Repos est caractérisé par un besoin irrésistible de bouger les jambes et occasionnellement les bras, souvent accompagné de sensations désagréables tels que fourmillements, sensations de brûlure ou picotements. Ces signes se manifestent pendant les périodes de repos ou d'inactivité, en position assise ou allongée (en particulier au coucher) et s'aggravent le soir ou la nuit. Habituellement, le seul soulagement est la marche ou le mouvement des membres atteints, ce qui engendre souvent des problèmes de sommeil.

ADARTREL soulage l'inconfort et réduit le besoin de bouger les membres qui perturbent le sommeil.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ADARTREL?

Ne prenez jamais ADARTREL:

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, le ropinirole, ou à l'un des composants contenus dans ADARTREL,
- si vous avez une insuffisance rénale sévère,
- si vous avez une insuffisance hépatique sévère.

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin.

Faites attention avec ADARTREL:

Prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament si vous :

- êtes enceinte ou pensez l'être,

- allaitez,
- êtes intolérant à certains sucres (par exemple le lactose),
- avez une maladie du foie,
- avez des troubles cardiaques sévères,
- avez des troubles psychiques sévères.

Dans ces situations, votre médecin doit surveiller attentivement votre traitement.

Durant le traitement avec ADARTREL, soyez vigilant quand vous conduisez ou utilisez des machines. Si vous souffrez de somnolence excessive ou d'accès de sommeil d'apparition soudaine, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines et consultez votre médecin.

Si durant votre traitement, les symptômes s'aggravent, commencent plus tôt dans la journée ou plus rapidement lors du repos, ou s'ils affectent d'autres parties du corps telles que les bras, il est conseillé de consulter votre médecin qui adaptera la dose d'ADARTREL que vous prenez.

Prise d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les effets d'ADARTREL peuvent être augmentés ou diminués par d'autres médicaments et vice-versa. Ces médicaments incluent :

- ciprofloxacine (antibiotique),
- énoxacine (antibiotique),
- fluvoxamine (médicament pour traiter la dépression),
- théophylline (médicament pour traiter l'asthme),
- traitements hormonaux substitutifs (également appelés THS),
- anti-psychothiques et autres médicaments qui bloquent la dopamine du cerveau (par exemple, le sulpiride ou le métoclopramide).

Prévenez votre médecin si :

- vous prenez déjà un autre traitement pour le Syndrome des Jambes Sans Repos,
- vous commencez ou arrêtez de fumer pendant que vous prenez ADARTREL, votre médecin pourra ajuster votre dose.
- vous prenez ADARTREL et que votre médecin souhaite vous prescrire un autre médicament.

Aliments et boissons :

La prise d'ADARTREL avec les aliments peut réduire la sensation de nausées ou de vomissements.

Grossesse :

L'utilisation d'ADARTREL n'est pas recommandée pendant la grossesse. ADARTREL doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si votre médecin a évalué le bénéfice pour vous et les risques pour votre enfant. Consultez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de l'être. Votre médecin adaptera votre traitement.

Allaitement :

ADARTREL ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement car la lactation pourrait être affectée. Consultez votre médecin immédiatement si vous allaitez, ou que vous envisagez d'allaiter. Votre médecin vous conseillera alors d'arrêter votre traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Ce médicament n'affecte habituellement pas les activités normales. Cependant, ADARTREL peut induire une très grande somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire ou vous mettre dans une situation où la somnolence ou l'endormissement pourraient vous exposer à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple, l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces effets.

Informations importantes concernant certains composants d'ADARTREL :

Les patients intolérants au lactose doivent être informés que les comprimés d'ADARTREL contiennent une petite quantité de lactose. Si votre médecin vous a informé de votre intolérance pour certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Enfants :

L'utilisation d'ADARTREL chez les enfants présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos n'a pas été étudiée. Par conséquent, ADARTREL n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

3. COMMENT PRENDRE?

Prenez toujours ADARTREL exactement comme votre médecin vous l'a dit. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr.

Prenez ADARTREL par voie orale, en une prise par jour à heure fixe. ADARTREL est habituellement pris au moment du coucher, mais peut être pris jusqu'à 3 heures avant le coucher.

Avalez le(s) comprimé(s) d'ADARTREL avec un verre d'eau. Vous pouvez prendre ADARTREL en dehors ou pendant les repas. Cependant, ADARTREL pris pendant les repas peut diminuer l'apparition des nausées qui est un effet indésirable possible d'ADARTREL. Ne pas mâcher le(s) comprimé(s).

La dose d'ADARTREL à prendre varie entre les personnes. Vous devrez suivre les instructions de votre médecin qui décidera de la dose journalière à prendre. Lorsque vous commencez à prendre ADARTREL, les doses seront augmentées progressivement.

La dose initiale est de 0,25 mg une fois par jour. Après deux jours, votre médecin augmentera probablement la dose à 0,5 mg une fois par jour jusqu'à la fin de votre première semaine de traitement. Ensuite, votre médecin pourra augmenter votre dose de 0,5 mg par semaine pendant 3 semaines jusqu'à atteindre 2 mg par jour. Chez certains patients pour lesquels l'amélioration est insuffisante, la dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 4 mg par jour. Après 3 mois de traitement par ADARTREL, en fonction de vos symptômes et de votre état général, votre médecin adaptera votre posologie ou arrêtera votre traitement.

N'oubliez pas de prendre votre médicament. Si vous avez des difficultés à vous souvenir quand prendre votre médicament, demandez conseil à votre pharmacien.

Vous devez continuer à prendre votre médicament même si vous ne sentez pas d'amélioration. En effet, chez certains patients, cela peut prendre quelques semaines avant que ce médicament ne soit efficace. Si vous avez l'impression que l'effet d'ADARTREL est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ne prenez pas plus de comprimés que votre médecin ne vous a prescrit.

Si vous avez pris plus d'ADARTREL que vous n'auriez dû : Quelqu'un qui a pris trop d'ADARTREL peut éprouver : nausées ou vomissements, vertige (ou sensation d'étourdissement), somnolence, fatigue (mentale ou physique), maux d'estomac, évanouissement ou nervosité. Si vous avez pris plus d'ADARTREL que vous n'auriez dû ou si quelqu'un d'autre a pris votre médicament, consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Montrez-leur la boîte.

Si vous oubliez de prendre ADARTREL:

Si vous vous rendez compte que vous avez oublié de prendre ADARTREL, ne prenez pas de comprimé supplémentaire pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Prenez la prochaine dose d'ADARTREL à l'heure habituelle. Si vous avez oublié de prendre ADARTREL pendant plusieurs jours, consultez votre médecin pour reprendre ADARTREL.

Si vous arrêtez de prendre ADARTREL:

Si vos symptômes s'aggravent après l'arrêt de votre traitement avec ADARTREL, vous devez contacter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ADARTREL est susceptible d'entraîner des effets indésirables bien que tous les patients n'y soient pas sujets. Indiquez à votre médecin si vous présentez des effets indésirables qui vous inquiètent. Les effets indésirables les plus fréquents d'ADARTREL peuvent survenir chez les patients qui prennent ce traitement pour la première fois et/ou lorsque la dose est augmentée. Ces effets indésirables sont généralement d'intensité légère et peuvent s'atténuer spontanément après avoir pris ce médicament pendant quelques jours.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- nausées ou vomissements,
- vertiges (ou sensation d'étourdissement),
- somnolence,
- fatigue (mentale ou physique),
- maux d'estomac,
- évanouissement,
- nervosité.

Confusion et hallucinations sont des effets indésirables peu fréquents. ADARTREL peut diminuer, également mais peu fréquemment, la tension artérielle ce qui peut entraîner des vertiges en particulier lors du passage de la position assise ou allongée à debout.

Durant le traitement avec ADARTREL, vous pouvez ressentir une aggravation inhabituelle des symptômes (c'est-à-dire que les symptômes s'aggravent, commencent plus tôt dans la journée ou plus rapidement lors du repos, ou qu'ils affectent d'autres parties du corps telles que les bras). Si cela arrive, consultez votre médecin.

Si vos symptômes s'aggravent après avoir arrêté de prendre ADARTREL, contactez votre médecin.

Des cas d'altération de la fonction du foie (tests sanguins anormaux) ont été rapportés très rarement.

ADARTREL peut engendrer une somnolence excessive au cours de la journée et très rarement des accès de sommeil d'apparition soudaine (sans symptôme préalable).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien dès que possible.

5. COMMENT CONSERVER ADARTREL ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ADARTREL après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient ADARTREL :

La substance active est le ropinirole (sous forme de chlorhydrate).

Les autres composants sont :

Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), laque aluminique d'indigotine (E132).

A quoi ressemble ADARTREL et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimés pelliculés jaunes et ovales, gravés « GS » sur une face et « TES » sur l'autre face. Chaque boîte contient 28 ou 84 comprimés. Ces présentations ne sont pas toutes les deux commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire : Laboratoire GlaxoSmithKline
 100, route de Versailles
 78163 Marly-le-Roi Cedex
 France
 Tel + 33 1 39 17 80 00

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

Fabricant : SmithKline Beecham Pharmaceuticals
 Manor Royal, Crawley
 West Sussex RH10 9QJ
 Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le :

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ADARTREL 1 mg, comprimés pelliculés Ropinirole (sous forme de chlorhydrate)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ADARTREL et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ADARTREL
3. Comment prendre ADARTREL
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ADARTREL
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE ADARTREL ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

ADARTREL appartient à un groupe de médicaments appelés agonistes dopaminergiques. Les agonistes dopaminergiques agissent dans votre cerveau comme la substance chimique naturelle appelée la dopamine.

ADARTREL est indiqué dans le traitement des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère. Les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère se plaignent généralement de troubles du sommeil ou d'une gêne sévère dans les jambes ou les bras.

Le Syndrome des Jambes Sans Repos est caractérisé par un besoin irrésistible de bouger les jambes et occasionnellement les bras, souvent accompagné de sensations désagréables tels que fourmillements, sensations de brûlure ou picotements. Ces signes se manifestent pendant les périodes de repos ou d'inactivité, en position assise ou allongée (en particulier au coucher) et s'aggravent le soir ou la nuit. Habituellement, le seul soulagement est la marche ou le mouvement des membres atteints, ce qui engendre souvent des problèmes de sommeil.

ADARTREL soulage l'inconfort et réduit le besoin de bouger les membres qui perturbent le sommeil.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ADARTREL?

Ne prenez jamais ADARTREL:

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, le ropinirole, ou à l'un des composants contenus dans ADARTREL,
- si vous avez une insuffisance rénale sévère,
- si vous avez une insuffisance hépatique sévère.

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin.

Faites attention avec ADARTREL:

Prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament si vous :

- êtes enceinte ou pensez l'être,
- allaitez,

- êtes intolérant à certains sucres (par exemple le lactose),
- avez une maladie du foie,
- avez des troubles cardiaques sévères,
- avez des troubles psychiques sévères.

Dans ces situations, votre médecin doit surveiller attentivement votre traitement.

Durant le traitement avec ADARTREL, soyez vigilant quand vous conduisez ou utilisez des machines. Si vous souffrez de somnolence excessive ou d'accès de sommeil d'apparition soudaine, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines et consultez votre médecin.

Si durant votre traitement, les symptômes s'aggravent, commencent plus tôt dans la journée ou plus rapidement lors du repos, ou s'ils affectent d'autres parties du corps telles que les bras, il est conseillé de consulter votre médecin qui adaptera la dose d'ADARTREL que vous prenez.

Prise d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les effets d'ADARTREL peuvent être augmentés ou diminués par d'autres médicaments et vice-versa. Ces médicaments incluent :

- ciprofloxacine (antibiotique),
- énoxacine (antibiotique),
- fluvoxamine (médicament pour traiter la dépression),
- théophylline (médicament pour traiter l'asthme),
- traitements hormonaux substitutifs (également appelés THS),
- anti-psychotiques et autres médicaments qui bloquent la dopamine du cerveau (par exemple, le sulpiride ou le métoclopramide).

Prévenez votre médecin si :

- vous prenez déjà un autre traitement pour le Syndrome des Jambes Sans Repos,
- vous commencez ou arrêtez de fumer pendant que vous prenez ADARTREL, votre médecin pourra ajuster votre dose.
- vous prenez ADARTREL et que votre médecin souhaite vous prescrire un autre médicament.

Aliments et boissons :

La prise d'ADARTREL avec les aliments peut réduire la sensation de nausées ou de vomissements.

Grossesse :

L'utilisation d'ADARTREL n'est pas recommandée pendant la grossesse. ADARTREL doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si votre médecin a évalué le bénéfice pour vous et les risques pour votre enfant. Consultez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de l'être. Votre médecin adaptera votre traitement.

Allaitement :

ADARTREL ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement car la lactation pourrait être affectée. Consultez votre médecin immédiatement si vous allaitez, ou que vous envisagez d'allaiter. Votre médecin vous conseillera alors d'arrêter votre traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Ce médicament n'affecte habituellement pas les activités normales. Cependant, ADARTREL peut induire une très grande somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire ou vous mettre dans une situation où la somnolence ou l'endormissement pourraient vous exposer à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple, l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces effets.

Informations importantes concernant certains composants d'ADARTREL :

Les patients intolérants au lactose doivent être informés que les comprimés d'ADARTREL contiennent une petite quantité de lactose. Si votre médecin vous a informé de votre intolérance pour certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Enfants :

L'utilisation d'ADARTREL chez les enfants présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos n'a pas été étudiée. Par conséquent, ADARTREL n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

3. COMMENT PRENDRE?

Prenez toujours ADARTREL exactement comme votre médecin vous l'a dit. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr.

Prenez ADARTREL par voie orale, en une prise par jour à heure fixe. ADARTREL est habituellement pris au moment du coucher, mais peut être pris jusqu'à 3 heures avant le coucher.

Avalez le(s) comprimé(s) d'ADARTREL avec un verre d'eau. Vous pouvez prendre ADARTREL en dehors ou pendant les repas. Cependant, ADARTREL pris pendant les repas peut diminuer l'apparition des nausées qui est un effet indésirable possible d'ADARTREL. Ne pas mâcher le(s) comprimé(s).

La dose d'ADARTREL à prendre varie entre les personnes. Vous devrez suivre les instructions de votre médecin qui décidera de la dose journalière à prendre. Lorsque vous commencez à prendre ADARTREL, les doses seront augmentées progressivement.

La dose initiale est de 0,25 mg une fois par jour. Après deux jours, votre médecin augmentera probablement la dose à 0,5 mg une fois par jour jusqu'à la fin de votre première semaine de traitement. Ensuite, votre médecin pourra augmenter votre dose de 0,5 mg par semaine pendant 3 semaines jusqu'à atteindre 2 mg par jour. Chez certains patients pour lesquels l'amélioration est insuffisante, la dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 4 mg par jour. Après 3 mois de traitement par ADARTREL, en fonction de vos symptômes et de votre état général, votre médecin adaptera votre posologie ou arrêtera votre traitement.

N'oubliez pas de prendre votre médicament. Si vous avez des difficultés à vous souvenir quand prendre votre médicament, demandez conseil à votre pharmacien.

Vous devez continuer à prendre votre médicament même si vous ne sentez pas d'amélioration. En effet, chez certains patients, cela peut prendre quelques semaines avant que ce médicament ne soit efficace. Si vous avez l'impression que l'effet d'ADARTREL est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ne prenez pas plus de comprimés que votre médecin ne vous a prescrit.

Si vous avez pris plus d'ADARTREL que vous n'auriez dû : Quelqu'un qui a pris trop d'ADARTREL peut éprouver : nausées ou vomissements, vertige (ou sensation d'étourdissement), somnolence, fatigue (mentale ou physique), maux d'estomac, évanouissement ou nervosité. Si vous avez pris plus d'ADARTREL que vous n'auriez dû ou si quelqu'un d'autre a pris votre médicament, consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Montrez-leur la boîte.

Si vous oubliez de prendre ADARTREL:

Si vous vous rendez compte que vous avez oublié de prendre ADARTREL, ne prenez pas de comprimé supplémentaire pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Prenez la prochaine dose d'ADARTREL à l'heure habituelle. Si vous avez oublié de prendre ADARTREL pendant plusieurs jours, consultez votre médecin pour reprendre ADARTREL.

Si vous arrêtez de prendre ADARTREL:

Si vos symptômes s'aggravent après l'arrêt de votre traitement avec ADARTREL, vous devez contacter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ADARTREL est susceptible d'entraîner des effets indésirables bien que tous les patients n'y soient pas sujets. Indiquez à votre médecin si vous présentez des effets indésirables qui vous inquiètent. Les effets indésirables les plus fréquents d'ADARTREL peuvent survenir chez les patients qui prennent ce traitement pour la première fois et/ou lorsque la dose est augmentée. Ces effets indésirables sont généralement d'intensité légère et peuvent s'atténuer spontanément après avoir pris ce médicament pendant quelques jours.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- nausées ou vomissements,
- vertiges (ou sensation d'étourdissement),
- somnolence,
- fatigue (mentale ou physique),
- maux d'estomac,
- évanouissement,
- nervosité.

Confusion et hallucinations sont des effets indésirables peu fréquents. ADARTREL peut diminuer, également mais peu fréquemment, la tension artérielle ce qui peut entraîner des vertiges en particulier lors du passage de la position assise ou allongée à debout.

Durant le traitement avec ADARTREL, vous pouvez ressentir une aggravation inhabituelle des symptômes (c'est-à-dire que les symptômes s'aggravent, commencent plus tôt dans la journée ou plus rapidement lors du repos, ou qu'ils affectent d'autres parties du corps telles que les bras). Si cela arrive, consultez votre médecin.

Si vos symptômes s'aggravent après avoir arrêté de prendre ADARTREL, contactez votre médecin.

Des cas d'altération de la fonction du foie (tests sanguins anormaux) ont été rapportés très rarement.

ADARTREL peut engendrer une somnolence excessive au cours de la journée et très rarement des accès de sommeil d'apparition soudaine (sans symptôme préalable).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien dès que possible.

5. COMMENT CONSERVER ADARTREL ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ADARTREL après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient ADARTREL :

La substance active est le ropinirole (sous forme de chlorhydrate).

Les autres composants sont :

Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), laque aluminique d'indigotine (E132).

A quoi ressemble ADARTREL et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimés pelliculés verts et ovales, gravés « GS » sur une face et « SJG » sur l'autre face. Chaque boîte contient 28 ou 84 comprimés. Ces présentations ne sont pas toutes les deux commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire : Laboratoire GlaxoSmithKline
 100, route de Versailles
 78163 Marly-le-Roi Cedex
 France
 Tel + 33 1 39 17 80 00

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

Fabricant : SmithKline Beecham Pharmaceuticals
 Manor Royal, Crawley
 West Sussex RH10 9QJ
 Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le :

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

ADARTREL 2 mg, comprimés pelliculés Ropinirole (sous forme de chlorhydrate)

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Dans cette notice:

1. Qu'est-ce que ADARTREL et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ADARTREL
3. Comment prendre ADARTREL
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver ADARTREL
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE ADARTREL ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

ADARTREL appartient à un groupe de médicaments appelés agonistes dopaminergiques. Les agonistes dopaminergiques agissent dans votre cerveau comme la substance chimique naturelle appelée la dopamine.

ADARTREL est indiqué dans le traitement des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère. Les patients ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère se plaignent généralement de troubles du sommeil ou d'une gêne sévère dans les jambes ou les bras.

Le Syndrome des Jambes Sans Repos est caractérisé par un besoin irrésistible de bouger les jambes et occasionnellement les bras, souvent accompagné de sensations désagréables tels que fourmillements, sensations de brûlure ou picotements. Ces signes se manifestent pendant les périodes de repos ou d'inactivité, en position assise ou allongée (en particulier au coucher) et s'aggravent le soir ou la nuit. Habituellement, le seul soulagement est la marche ou le mouvement des membres atteints, ce qui engendre souvent des problèmes de sommeil.

ADARTREL soulage l'inconfort et réduit le besoin de bouger les membres qui perturbent le sommeil.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ADARTREL?

Ne prenez jamais ADARTREL:

- si vous êtes allergique (hypersensible) à la substance active, le ropinirole, ou à l'un des composants contenus dans ADARTREL,
- si vous avez une insuffisance rénale sévère,
- si vous avez une insuffisance hépatique sévère.

En cas de doute, il est indispensable de demander l'avis de votre médecin.

Faites attention avec ADARTREL:

Prévenez votre médecin avant de prendre ce médicament si vous :

- êtes enceinte ou pensez l'être,

- allaitez,
- êtes intolérant à certains sucres (par exemple le lactose),
- avez une maladie du foie,
- avez des troubles cardiaques sévères,
- avez des troubles psychiques sévères.

Dans ces situations, votre médecin doit surveiller attentivement votre traitement.

Durant le traitement avec ADARTREL, soyez vigilant quand vous conduisez ou utilisez des machines. Si vous souffrez de somnolence excessive ou d'accès de sommeil d'apparition soudaine, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines et consultez votre médecin.

Si durant votre traitement, les symptômes s'aggravent, commencent plus tôt dans la journée ou plus rapidement lors du repos, ou s'ils affectent d'autres parties du corps telles que les bras, il est conseillé de consulter votre médecin qui adaptera la dose d'ADARTREL que vous prenez.

Prise d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Les effets d'ADARTREL peuvent être augmentés ou diminués par d'autres médicaments et vice-versa. Ces médicaments incluent :

- ciprofloxacine (antibiotique),
- énoxacine (antibiotique),
- fluvoxamine (médicament pour traiter la dépression),
- théophylline (médicament pour traiter l'asthme),
- traitements hormonaux substitutifs (également appelés THS),
- anti-psychothiques et autres médicaments qui bloquent la dopamine du cerveau (par exemple, le sulpiride ou le métoclopramide).

Prévenez votre médecin si :

- vous prenez déjà un autre traitement pour le Syndrome des Jambes Sans Repos,
- vous commencez ou arrêtez de fumer pendant que vous prenez ADARTREL, votre médecin pourra ajuster votre dose.
- vous prenez ADARTREL et que votre médecin souhaite vous prescrire un autre médicament.

Aliments et boissons :

La prise d'ADARTREL avec les aliments peut réduire la sensation de nausées ou de vomissements.

Grossesse :

L'utilisation d'ADARTREL n'est pas recommandée pendant la grossesse. ADARTREL doit être utilisé pendant la grossesse uniquement si votre médecin a évalué le bénéfice pour vous et les risques pour votre enfant. Consultez votre médecin immédiatement si vous êtes enceinte, pensez l'être ou envisagez de l'être. Votre médecin adaptera votre traitement.

Allaitement :

ADARTREL ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement car la lactation pourrait être affectée. Consultez votre médecin immédiatement si vous allaitez, ou que vous envisagez d'allaiter. Votre médecin vous conseillera alors d'arrêter votre traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Ce médicament n'affecte habituellement pas les activités normales. Cependant, ADARTREL peut induire une très grande somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine. Dans ce cas, vous ne devez pas conduire ou vous mettre dans une situation où la somnolence ou l'endormissement pourraient vous exposer à un risque d'accident grave ou de décès (par exemple, l'utilisation de machines) jusqu'à la disparition de ces effets.

Informations importantes concernant certains composants d'ADARTREL :

Les patients intolérants au lactose doivent être informés que les comprimés d'ADARTREL contiennent une petite quantité de lactose. Si votre médecin vous a informé de votre intolérance pour certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

Enfants :

L'utilisation d'ADARTREL chez les enfants présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos n'a pas été étudiée. Par conséquent, ADARTREL n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

3. COMMENT PRENDRE?

Prenez toujours ADARTREL exactement comme votre médecin vous l'a dit. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr.

Prenez ADARTREL par voie orale, en une prise par jour à heure fixe. ADARTREL est habituellement pris au moment du coucher, mais peut être pris jusqu'à 3 heures avant le coucher.

Avalez le(s) comprimé(s) d'ADARTREL avec un verre d'eau. Vous pouvez prendre ADARTREL en dehors ou pendant les repas. Cependant, ADARTREL pris pendant les repas peut diminuer l'apparition des nausées qui est un effet indésirable possible d'ADARTREL. Ne pas mâcher le(s) comprimé(s).

La dose d'ADARTREL à prendre varie entre les personnes. Vous devrez suivre les instructions de votre médecin qui décidera de la dose journalière à prendre. Lorsque vous commencez à prendre ADARTREL, les doses seront augmentées progressivement.

La dose initiale est de 0,25 mg une fois par jour. Après deux jours, votre médecin augmentera probablement la dose à 0,5 mg une fois par jour jusqu'à la fin de votre première semaine de traitement. Ensuite, votre médecin pourra augmenter votre dose de 0,5 mg par semaine pendant 3 semaines jusqu'à atteindre 2 mg par jour. Chez certains patients pour lesquels l'amélioration est insuffisante, la dose pourra être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 4 mg par jour. Après 3 mois de traitement par ADARTREL, en fonction de vos symptômes et de votre état général, votre médecin adaptera votre posologie ou arrêtera votre traitement.

N'oubliez pas de prendre votre médicament. Si vous avez des difficultés à vous souvenir quand prendre votre médicament, demandez conseil à votre pharmacien.

Vous devez continuer à prendre votre médicament même si vous ne sentez pas d'amélioration. En effet, chez certains patients, cela peut prendre quelques semaines avant que ce médicament ne soit efficace. Si vous avez l'impression que l'effet d'ADARTREL est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Ne prenez pas plus de comprimés que votre médecin ne vous a prescrit.

Si vous avez pris plus d'ADARTREL que vous n'auriez dû : Quelqu'un qui a pris trop d'ADARTREL peut éprouver : nausées ou vomissements, vertige (ou sensation d'étourdissement), somnolence, fatigue (mentale ou physique), maux d'estomac, évanouissement ou nervosité. Si vous avez pris plus d'ADARTREL que vous n'auriez dû ou si quelqu'un d'autre a pris votre médicament, consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien. Montrez-leur la boîte.

Si vous oubliez de prendre ADARTREL:

Si vous vous rendez compte que vous avez oublié de prendre ADARTREL, ne prenez pas de comprimé supplémentaire pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Prenez la prochaine dose d'ADARTREL à l'heure habituelle. Si vous avez oublié de prendre ADARTREL pendant plusieurs jours, consultez votre médecin pour reprendre ADARTREL.

Si vous arrêtez de prendre ADARTREL:

Si vos symptômes s'aggravent après l'arrêt de votre traitement avec ADARTREL, vous devez contacter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ADARTREL est susceptible d'entraîner des effets indésirables bien que tous les patients n'y soient pas sujets. Indiquez à votre médecin si vous présentez des effets indésirables qui vous inquiètent. Les effets indésirables les plus fréquents d'ADARTREL peuvent survenir chez les patients qui prennent ce traitement pour la première fois et/ou lorsque la dose est augmentée. Ces effets indésirables sont généralement d'intensité légère et peuvent s'atténuer spontanément après avoir pris ce médicament pendant quelques jours.

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- nausées ou vomissements,
- vertiges (ou sensation d'étourdissement),
- somnolence,
- fatigue (mentale ou physique),
- maux d'estomac,
- évanouissement,
- nervosité.

Confusion et hallucinations sont des effets indésirables peu fréquents. ADARTREL peut diminuer, également mais peu fréquemment, la tension artérielle ce qui peut entraîner des vertiges en particulier lors du passage de la position assise ou allongée à debout.

Durant le traitement avec ADARTREL, vous pouvez ressentir une aggravation inhabituelle des symptômes (c'est-à-dire que les symptômes s'aggravent, commencent plus tôt dans la journée ou plus rapidement lors du repos, ou qu'ils affectent d'autres parties du corps telles que les bras). Si cela arrive, consultez votre médecin.

Si vos symptômes s'aggravent après avoir arrêté de prendre ADARTREL, contactez votre médecin.

Des cas d'altération de la fonction du foie (tests sanguins anormaux) ont été rapportés très rarement.

ADARTREL peut engendrer une somnolence excessive au cours de la journée et très rarement des accès de sommeil d'apparition soudaine (sans symptôme préalable).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si vous ressentez un des effets mentionnés comme étant sérieux, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien dès que possible.

5. COMMENT CONSERVER ADARTREL ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne pas utiliser ADARTREL après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre médecin que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient ADARTREL :

La substance active est le ropinirole (sous forme de chlorhydrate).

Les autres composants sont :

Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

A quoi ressemble ADARTREL et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de comprimés pelliculés roses et ovales, gravés « GS » sur une face et « GYG » sur l'autre face. Chaque boîte contient 28 ou 84 comprimés. Ces présentations ne sont pas toutes les deux commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire : Laboratoire GlaxoSmithKline
 100, route de Versailles
 78163 Marly-le-Roi Cedex
 France
 Tel + 33 1 39 17 80 00

[Voir annexe 1 - A compléter nationalement]

Fabricant : SmithKline Beecham Pharmaceuticals
 Manor Royal, Crawley
 West Sussex RH10 9QJ
 Royaume-Uni

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le :

ANNEXE IV

CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les conditions considérées essentielles pour la sécurité et l'efficacité d'utilisation du Ropinirole sont les obligations post-AMM suivantes requises par le CHMP et à soumettre à l'État membre de référence dans les délais détaillés ci-dessous :

Domaine	Description	Date d'application
<i>Module 5 – Clinique</i>		
Clinique	<p>Soumettre le rapport d'étude final de l'essai clinique (ROR104836), « Essai randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, en groupes parallèles pour évaluer l'efficacité et la tolérance du ropinirole pendant 26 semaines et pour évaluer ensuite l'incidence de l'augmentation et des phénomènes de rebond pendant une période de traitement de 40 autres semaines en ouvert chez des patients souffrant du Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère. »</p> <p>L'étude devrait débuter en février 06. La période de recrutement attendue est de 18 mois. Le rapport d'étude final sera disponible 6 mois après la dernière visite du dernier patient de l'essai.</p> <p>GlaxoSmithKline espère soumettre le rapport d'étude final avant</p>	Juillet 09