

**BIJLAGE I**

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN HET  
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET  
IN DE HANDEL BRENGEN**

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasienaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Oostenrijk		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasienaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
België		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Cyprus		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Cyprus		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Cyprus		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Cyprus		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Tsjechië		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Tsjechië		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Tsjechië		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasienaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Tsjechië		GlaxoSmithKline s.r.o., Na Pankráci 17/1685, 140 21 Praha 4, Czech Republic	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Estland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Estland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Estland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u></b> <b><u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasiennaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Estland		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	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland		GlaxoSmithKline Oy, Piispansilta 9 A, 02230 Espoo, Suomi	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex,		ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b> France	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasienaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France		ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland		GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Theresienhöhe 11, 80339 München, Germany	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasienaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Griekenland		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland		GlaxoSmithKline α.ε.β.ε, Κηφισίας 266, 152 32 Χαλάνδρι, Αθήνα, Ελλάδα	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasienaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
IJsland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Ierland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Ierland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Ierland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Ierland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik



<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasienaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Italië		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasienaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Letland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasienaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Luxemburg		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Malta		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasienaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Nederland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasiennaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Polen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
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	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
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	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasienaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Portugal		Beecham Portuguesa, Produtos Farmacêuticos e Químicos, Lda., Rua Dr. António Loureiro Borges, n.º 3, Arquiparque - Miraflores, 1495-131 Algés	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
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	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasiennaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Slovenië		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië		GSK d.o.o., Ljubljana, Knezov stradon 90, 1000 Ljubljana, Slovenia	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasienaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Zweden		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,25 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	0,5 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	1,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik



<b>Lidstaat</b>	<b><u>Vergunning voor het in de handel brengen</u> <u>Houder van de vergunning</u></b>	<b><u>Aanvrager</u></b>	<b><u>Fantasiennaam</u></b>	<b><u>Sterkten</u></b>	<b><u>Farmaceutische vorm</u></b>	<b><u>Toediening sweg</u></b>
Verenigd Koninkrijk		Laboratoire GlaxoSmithKline, 100 Route de Versailles, 78163 Marly-le-Roi Cedex, France	ADARTREL	2,0 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

## **BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN  
DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE  
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### ALGEHELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN ADARTREL (zie bijlage I)

Op 30 juni 2004 werd voor ropinirol een vergunning voor het in de handel brengen verleend door Frankrijk. Voor afsluiting van de wederzijdse-erkenningsprocedure dienden Spanje en Nederland bij het EMEA een verwijzingsverzoek in daar deze landen van oordeel waren dat dit geneesmiddel een gevaar voor de volksgezondheid zou kunnen veroorzaken omdat de veiligheid en werkzaamheid van een lange-termijnbehandeling met ropinirol bij 'restless legs'-syndroom niet is aangetoond.

Tot de discussiepunten behoorden de gegevens over de werkzaamheid in de klinische studies, met name in de deelgroep van patiënten met een doelmatig effect, de werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn en de baten/risicoverhouding.

De vergunninghouder heeft ernstig, idiopatische 'restless legs'-syndroom (RLS) gedefinieerd als patiënten met een score op de International Restless Legs Syndrome Rating Scale (IRLS) op baseline van 24 punten of meer. Volgens de CHMP moet deze populatie van patiënten desondanks als matig tot ernstig, idiopatische 'restless legs'-syndroom worden gedefinieerd.

Volgens de literatuur moet het verdraagbaarheidsprofiel van ropinirol bij deze populatie patiënten geanalyseerd worden in de context van een fysieke toestand die de levenskwaliteit van patiënten sterk aantast, voornamelijk vanwege het feit dat RLS-patiënten aan chronische slapeloosheid leiden. In deze context tonen de veiligheidsgegevens uit klinische studies aan dat ropinirol een aanvaardbaar verdraagbaarheids- en veiligheidsprofiel bij RLS-patiënten heeft met een dosering tussen 0,25-4mg/dag. Hoewel bijwerkingen als misselijkheid, braken, duizeligheid en slaperigheid bij ropinirol vaker voorkwamen dan bij placebo, hadden de meeste patiënten te maken met bijwerkingen die mild tot matig in ernst waren. Deze bijwerkingen werden over het algemeen in eerste instantie gemeld tijdens de eerste twee weken van de behandeling en het percentage dat de behandeling met ropinirol stopte was laag en vergelijkbaar met placebo. De aard van deze bijwerkingen is consistent met het vastgestelde veiligheidsprofiel van ropinirol en de geneesmiddelenklasse van de dopamine-agonisten. Een gedetailleerde beoordeling is geleverd van de meest voorkomende bijwerkingen in de doelpopulatie (IRLS baselinescore van 24-40 punten). De bijwerkingen die specifiek zijn bij RLS-patiënten, zoals verergering en rebound-verschijnselen zijn besproken.

Bij de analyse van de hele groep patiënten die deelnamen aan de klinische studies met ropinirol zijn geen ernstige ongunstige gebeurtenissen vastgesteld.

De vergunninghouder heeft recentelijk een studie uitgevoerd onder gezonde vrijwilligers naar de effecten van ropinirol op verandering in hartgeleiding. Er werd geen klinisch significant effect op de QT-interval waargenomen.

De gegevens afkomstig van een over een periode van 52 weken doorgevoerd klinisch studieprogramma met ropinirol bieden geen reden tot zorg wat betreft de klinische significantie van de gemelde potentiële verergeringsperiodes. De in de literatuur gemelde aantallen van verergering in samenhang met dopamine-agonisten, met inbegrip van ropinirol zijn over het algemeen lager dan de voor levodopa gemelde. Belangrijker is dat de meerderheid van de verergeringsepisodes met ropinirol beperkt klinisch significant waren, omdat patiënten in het algemeen de behandeling met ropinirol zonder onderbreking voorzetten en de onderzoekers in de meerderheid van de gevallen de dosering ropinirol niet verhoogd hebben als resultaat van deze verergering.

Een rebound-verschijnsel na het staken van de behandeling met ropinirol kan niet worden uitgesloten. Hoewel in klinisch onderzoek de gemiddelde totale IRLS-scores 7-10 dagen na het

staken van de behandeling bij de met ropinirol behandelde patiënten hoger waren dan bij de met placebo behandelde patiënten, kwam de ernst van de symptomen na het staken van de behandeling meestal niet boven de beoordeling van de met ropinirol behandelde patiënten op baseline.

De vergunninghouder stemt ermee in de rubrieken 4.2 en 5.1 te herzien, om te specificeren dat ropinirol geïndiceerd is voor matig tot ernstig, idiopatische ‘restless legs’-syndroom.

De vergunninghouder stemt er tevens mee in de rubriek 5.1 te herzien, om te vermelden dat met ropinirol behandelde patiënten hogere IRLS-scores hadden bij follow-up in vergelijking met de met placebo behandelde patiënten.

Bij de populatie matig tot ernstig RLS komt het voordeel van behandeling met ropinirol naar voren bij alle op een consistente manier gemeten resultaten. Het veiligheidsprofiel vormt, ondanks ongemakkelijke bijwerkingen zoals misselijkheid en braken meestal een probleem in de beginfase van de behandeling en wordt behandelbaar geacht. De beoordeling van de baten/risico-verhouding voor matig tot ernstig RLS, zoals omschreven in de samenvatting van de productkenmerken, wordt als gunstig beschouwd.

Het CHMP heeft daarom aanbevolen dat er geen bezwaren zijn tegen het verlenen van een vergunning voor het in de handel brengen van Adartel voor de symptomatische behandeling van matig tot ernstig, idiopatische ‘restless legs’-syndroom. Deze vergunning voor het in de handel brengen is onderworpen aan voorwaarden die essentieel worden geacht voor het veilig en werkzaam gebruik van het geneesmiddel, hetgeen bestaat uit het verplicht uitvoeren in de fase na handelsvergunning van een langdurige, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie (zie bijlage IV). Het CHMP keurt de gewijzigde samenvatting van productkenmerken goed.

#### **REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN**

Overwegende dat

- de verwijzing het aantonen van de veiligheid en werkzaamheid van een lange-termijnbehandeling met ropinirol bij ‘restless legs’-syndroom ten doel had,
- op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité de door de aanvrager voorgestelde samenvatting van de productkenmerken is gewijzigd als weergegeven in Bijlage III.

**BIJLAGE III**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN  
BIJSLUITER**

## **A. SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adartrel 0,25 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 0,25 mg ropinirol (als hydrochloride).

Hulpstof(fen):

Lactose

Voor volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Wit, ovaal gevormd, met het opschrift "GS" aan de ene zijde en "MLE" aan de andere.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Adartrel is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopatisch 'Restless Legs' Syndroom (zie rubriek 5.1).

### 4.2. Dosering en wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

#### Volwassenen

Een individuele titratie van de dosering op geleide van de werkzaamheid en verdraagbaarheid wordt aanbevolen. Ropinirol dient vlak voor het slapen gaan te worden ingenomen, maar de dosis kan tot maximaal 3 uur voor het slapen gaan worden ingenomen. Ropinirol kan met de maaltijd worden ingenomen om de gastro-intestinale verdraagzaamheid te vergroten.

#### *Aanvang van de behandeling (week 1)*

De aanbevolen aanvangsdosering is éénmaal daags 0,25 mg (toegediend zoals hierboven aangegeven) gedurende 2 dagen. Als de dosering goed wordt verdragen, dient deze dosering verhoogd te worden tot 0,5 mg éénmaal daags gedurende de rest van week 1.

#### *Behandelingsschema (vanaf week 2)*

Na aanvang van de behandeling dient de dagelijkse dosering te worden verhoogd totdat een optimale therapeutische respons is bereikt. De gemiddelde dosering in klinisch onderzoek bij patiënten met matig tot ernstig 'Restless Legs' Syndroom was éénmaal daags 2 mg.

De dosering kan worden verhoogd tot 1 mg éénmaal daags in week 2. Daarna kan de dosering in de volgende twee weken met 0,5 mg per week worden verhoogd tot een dosering van éénmaal daags 2 mg. Bij sommige patiënten kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van éénmaal daags 4 mg om een optimale verbetering te bereiken. In klinisch onderzoek werd de dosering verhoogd met 0,5 mg elke week tot éénmaal daags 3 mg en daarna met 1 mg tot de maximale aanbevolen dosering van éénmaal daags 4 mg, zoals aangegeven in Tabel 1.

Doseringen hoger dan één maal daags 4 mg zijn bij patiënten met 'Restless Legs' Syndroom niet onderzocht.

#### **Tabel 1            Titratie van de dosering**

<b>Week</b>	2	3	4	5*	6*	7*
<b>Dosering (mg)/één maal daags</b>	1	1,5	2	2,5	3	4

\*Om een optimale verbetering te bereiken bij sommige patiënten.

Na 3 maanden behandeling dient de respons van de patiënt op ropinirol te worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1). De voorgeschreven dosering en de noodzaak van een voortgezette behandeling dienen te worden beschouwd. Als de behandeling langer dan een paar dagen wordt onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart middels titratie van de dosering zoals hierboven genoemd.

### **Kinderen en adolescenten**

Adartrel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 18 jaar vanwege het ontbreken van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

### **Ouderen**

De klaring van ropinirol is verminderd bij patiënten ouder dan 65 jaar. De verhoging van de dosering moet geleidelijk gebeuren en worden aangepast op basis van de symptomatische respons.

### **Nierinsufficiëntie**

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen de 30 en 50 ml/min).

### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30ml/min)

Ernstige leverinsufficiëntie.

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Ropinirol mag niet worden gebruikt voor de behandeling van neuroleptische acathisie, tasikinesie (door neuroleptica geïnduceerde compulsieve neiging tot lopen), of secundaire 'Restless Legs' Syndroom (bijvoorbeeld veroorzaakt door nierfalen, anemie door ijzerdeficiëntie of zwangerschap).

Gedurende de behandeling met ropinirol kan een paradoxale verergering van de klachten van 'Restless Legs' Syndroom die eerder optreden (toename van de klachten), en het opnieuw optreden van klachten in de vroege morgen (vroege ochtend rebound), worden waargenomen. Wanneer dit gebeurt, moet de behandeling worden herzien en kan een aanpassing van de dosering of het staken van de behandeling worden overwogen.

Bij de ziekte van Parkinson is ropinirol soms geassocieerd met slaperigheid en periodes van plotselinge slaapaanvallen (zie rubriek 4.8), bij 'Restless Legs' Syndroom is dit verschijnsel echter zeer zeldzaam. Toch dienen patiënten over dit verschijnsel geïnformeerd te worden en geadviseerd te worden voorzichtig te zijn tijdens autorijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met ropinirol. Patiënten die last gehad hebben van slaperigheid en/of het optreden van een plotselinge slaapaanval, dienen van autorijden of het bedienen van machines af te zien. Bovendien zou een vermindering van de dosering of staken van de therapie overwogen kunnen worden.



Patiënten met ernstige psychotische stoornissen dienen niet te worden behandeld met dopamine-agonisten, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de risico's.

Ropinirol dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met matige leverinsufficiëntie. Bijwerkingen dienen nauwgezet te worden gevolgd.

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose intolerantie, de Lapp lactasedeficiëntie of het glucose-galactose malabsorptiesyndroom dienen dit geneesmiddel niet te nemen.

Vanwege het risico op hypotensie dienen patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening (met name coronaire insufficiëntie) met voorzichtigheid te worden behandeld.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Ropinirol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P450 iso-enzym CYP 1A2. Een farmacokinetische studie (met een dosering ropinirol van 2 mg, drie maal daags) liet zien dat ciprofloxacine de  $C_{max}$  en de AUC van ropinirol met respectievelijk 60% en 84% verhoogde, met een mogelijk risico op bijwerkingen. Daarom kan het nodig zijn om bij patiënten die al ropinirol gebruiken de dosering ropinirol aan te passen wanneer geneesmiddelen, waarvan bekend is dat zij CYP 1A2 remmen, bijvoorbeeld ciprofloxacine, enoxacine of fluvoxamine, worden gestart of gestaakt.

Een farmacokinetische interactiestudie tussen ropinirol (in een dosering van drie maal daags 2 mg) en theofylline, een substraat voor CYP 1A2, liet geen verandering zien in de farmacokinetiek van ropinirol of theofylline. Daarom wordt niet verwacht dat ropinirol zal concurreren met het metabolisme van andere geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP 1A2.

Ropinirol heeft, op basis van *in vitro* gegevens, weinig potentie om cytochroom P450 te remmen bij therapeutische doseringen. Vandaar dat het onwaarschijnlijk is dat ropinirol de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen via een cytochroom P450 mechanisme zal beïnvloeden.

Van roken is bekend dat het het CYP 1A2-metabolisme induceert; daarom moet als patiënten tijdens de behandeling beginnen of stoppen met roken de dosering misschien worden aangepast.

Verhoogde plasmaconcentraties ropinirol zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met hormoonvervangings therapie. Bij patiënten die al hormoonvervangings therapie ondergaan, kan de behandeling met ropinirol op de gebruikelijke wijze worden gestart. Het kan echter nodig zijn om de dosering ropinirol aan te passen, in overeenstemming met de klinische respons, als tijdens de behandeling met ropinirol met hormoonvervangings therapie wordt gestopt of gestart. Er is geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen ropinirol en domperidon (een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van misselijkheid en braken), die een aanpassing van de dosering van één van beide geneesmiddelen noodzakelijk maakt. Domperidon antagoniseert de dopaminerge werking van ropinirol in de periferie en passeert de bloed-hersenbarrière niet. Vandaar zijn waarde als anti-emetikum bij patiënten die met centraal werkende dopamine-agonisten worden behandeld.

Neuroleptica en andere centraal actieve dopamine-antagonisten, zoals sulpiride of metoclopramide, kunnen de werkzaamheid van ropinirol verminderen en daarom dient het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met ropinirol vermeden te worden.

#### **4.6. 4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van ropinirol bij zwangere vrouwen.

Uit dierproeven is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Omdat het potentiële risico voor de mens onbekend is, wordt geadviseerd ropinirol niet tijdens de zwangerschap te gebruiken, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt het mogelijke risico voor de foetus.

Ropinirol dient niet te worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven, omdat het de lactatie kan remmen.

#### 4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die behandeld worden met ropinirol en last krijgen van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen moeten worden geïnformeerd af te zien van autorijden of deelnemen aan activiteiten waarbij een verminderde alertheid voor henzelf of anderen risico op ernstig letsel of levensgevaar oplevert (bijv. het bedienen van machines), tot dergelijke effecten zijn verdwenen (zie ook rubriek 4.4).

#### 4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder aangegeven per orgaansysteemklasse en frequentie. De frequenties uit klinisch onderzoek worden gegeven als incidentie groter dan bij placebo en worden geclassificeerd als zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), of soms (>1/1000, <1/100).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in volgorde van afnemende ernst.

##### Gebruik van ropinirol bij ‘restless legs’ syndroom

In klinische studies naar ‘Restless Legs’ Syndroom was de meest voorkomende bijwerking misselijkheid (circa 30% van de patiënten). De bijwerkingen waren over het algemeen mild tot matig en werden voornamelijk ervaren bij de start van de behandeling of bij verhoging van de dosering, en maar weinig patiënten trokken zich uit klinisch onderzoek terug als gevolg van bijwerkingen.

Tabel 2 geeft een overzicht van de bijwerkingen gemeld voor ropinirol tijdens 12 weken durende klinische onderzoeken met een incidentie  $\geq 1,0\%$  ten opzichte van placebo, of die soms werden gemeld maar waarvan een relatie met ropinirol bekend was.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld tijdens 12 weken durend klinisch onderzoek naar ‘Restless Legs’ Syndroom (ropinirol n=309, placebo n=307)

<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Nervositeit
Soms	Verwarring
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Syncope, slaperigheid, duizeligheid (waaronder vertigo)
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Soms	Posturale hypotensie, hypotensie
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Braken, misselijkheid
Vaak	Buikpijn
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	Vermoeidheid

Hallucinaties werden soms gemeld bij de lange-termijn open label studies.

Gedurende de behandeling met ropinirol kan een paradoxale verergering van de klachten van ‘Restless Legs’ Syndroom die eerder optreden (toename van de klachten), en het opnieuw optreden van klachten in de vroege morgen (vroege ochtend rebound), worden waargenomen.

### Behandeling van bijwerkingen

Vermindering van de dosering moet worden overwogen als patiënten bijwerkingen van betekenis ervaren. Wanneer bijwerkingen afnemen, kan een geleidelijke verhoging van de dosering worden hervat. Medicatie tegen misselijkheid die niet centraal werkzaam is als dopamine agonist, zoals domperidon, kan indien nodig worden gebruikt.

### Andere ervaring met ropinirol

Ropinirol is ook geïndiceerd voor de behandeling van de Ziekte van Parkinson. Hieronder wordt een overzicht gegeven van bijwerkingen van ropinirol met een grotere incidentie dan placebo, bij patiënten met Parkinson bij doseringen ropinirol tot 24 mg/dag, als monotherapie of als add-on behandeling.

Tabel 3: Bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek naar de ziekte van Parkinson bij doseringen ropinirol tot 24 mg/dag

<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Hallucinaties, verwarring
Soms	Verhoogd libido
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Syncope, dyskinesie, slaperigheid
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Misselijkheid
Vaak	Braken, buikpijn, zuurbranden
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	Oedeem in de benen

### Post Marketing Meldingen

Bij de Ziekte van Parkinson is ropinirol geassocieerd met slaperigheid en is soms (>1/1.000, <1/100) geassocieerd met overmatige slaperigheid overdag alsmede met het optreden van plotselinge slaapaanvallen, bij ‘Restless Legs’ Syndroom is dit verschijnsel echter zeer zeldzaam (<1/10.000). Na behandeling met ropinirol is soms (>1/1.000, <1/100) posturale hypotensie of hypotensie gemeld, die zelden ernstig van aard was. Zeer zeldzame gevallen van leverreacties (<1/10.000), voornamelijk verhoging van leverenzymen, zijn gemeld.

### 4.9. Overdosering

Verwacht wordt dat de symptomen van overdosering met ropinirol gerelateerd zijn aan de dopaminerge activiteit van ropinirol. Deze symptomen kunnen worden verlicht door een passende behandeling met dopamine-antagonisten, zoals neuroleptica of metoclopramide.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: dopamine-agonist, ATC-code: N04B C04.

## **Werkingsmechanisme**

Ropinirol is een non-ergoline D2/D3 dopamine-agonist die de striatale dopamine receptoren stimuleert.

## **Klinische werkzaamheid**

Adartrel dient alleen te worden voorgeschreven aan patiënten met matig tot ernstig, idiopathische 'Restless Legs' Syndroom. Matig tot ernstig, idiopathische 'Restless Legs' Syndroom wordt typisch gezien bij patiënten die lijden aan slapeloosheid of een ernstig ongemak in de ledematen.

In de vier 12 weken durende werkzaamheidsstudies werden patiënten met 'Restless Legs' Syndroom gerandomiseerd naar ropinirol of placebo en werden de effecten op de scores op de IRLS schaal op week 12 vergeleken met baseline. De gemiddelde dosering ropinirol voor de matig tot ernstige patiënten was 2,0 mg/dag. In een gecombineerde analyse van patiënten met matig tot ernstig 'Restless Legs' Syndroom uit de vier 12 weekse studies, was het gecorrigeerde behandelingsverschil voor de verandering van baseline van de totale score op de IRLS schaal op week 12 Last Observation Carried Forward (LOCF) Intention to Treat populatie -4,0 punten (95% CI -5,6, -2,4,  $p < 0,0001$ ; gemiddelde IRLS punten op baseline en op week 12 LOFC: ropinirol 28,4 en 13,5; placebo 28,2 en 17,4).

Een placebogecontroleerd polysomnografie-onderzoek van 12 weken bij patiënten met 'Restless Legs' Syndroom onderzocht het effect van behandeling met ropinirol op de periodieke beenbewegingen tijdens de slaap. Er werd een statistisch significant verschil op de periodieke beenbewegingen tijdens de slaap tussen ropinirol en placebo vanaf de baseline tot week 12 gezien.

Hoewel er nog niet voldoende gegevens beschikbaar zijn om de werkzaamheid op lange termijn van ropinirol bij 'Restless Legs' Syndroom afdoende aan te kunnen tonen (zie rubriek 4.2), vertoonden patiënten die in een 36 weken durend onderzoek ropinirol bleven gebruiken significant minder terugval dan patiënten gerandomiseerd naar placebo (33% versus 58%,  $p = 0,0156$ ).

Een gecombineerde analyse van de gegevens van patiënten met matig tot ernstig 'Restless Legs' Syndroom uit de vier 12 weekse onderzoeken liet zien dat de patiënten die met ropinirol werden behandeld significante verbeteringen boven placebo rapporteerden op de Medical Outcome Study Sleep Scale (scores in de reeks van 0-100, met uitzondering van hoeveelheid slaap). De gecorrigeerde behandelingsverschillen tussen ropinirol en placebo waren: verstoring van de slaap (-15,2, 95 CI -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), hoeveelheid slaap (0,7 uur, 95% CI 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), geschiktheid van de slaap (18,6, 95% CI 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) en slaperigheid overdag (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Een rebound verschijnsel volgend op het staken van de behandeling met ropinirol kan niet worden uitgesloten. Hoewel in klinisch onderzoek de gemiddelde totale IRLS scores 7-10 dagen na het staken van de behandeling bij de met ropinirol behandelde patiënten hoger waren dan bij de met placebo behandelde patiënten, kwam de ernst van de symptomen na het staken van de behandeling meestal niet boven de beoordeling van de met ropinirol behandelde patiënten op baseline.

De meeste patiënten in het klinisch onderzoek waren van Kaukasische oorsprong.

## **5.2. Farmacokinetische gegevens**

### **Absorptie**

De biologische beschikbaarheid van ropinirol is ongeveer 50% (36% tot 57%), waarbij de  $C_{max}$  gemiddeld 1,5 uur na dosering wordt bereikt. In aanwezigheid van voedsel wordt de  $C_{max}$  met ongeveer 2,6 uur vertraagd en de piekplasma Spiegel met 25% verlaagd, zonder effect op de biologisch beschikbare hoeveelheid. De biologische beschikbaarheid van ropinirol verschilt sterk tussen individuen.

## **Distributie**

De plasma-eiwitbinding van ropinirol is niet groot (<40%) en heeft geen effect op de distributie, die zeer uitgebreid is (verdelingsvolume in de orde van grootte van 7 l/kg).

## **Metabolisme**

Ropinirol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door iso-enzym CYP 1A2 van cytochroom P450. Geen van de vele gevormde metabolieten is betrokken bij de resulterende activiteit van het product en de belangrijkste metaboliet is in proefdiermodellen die dopaminerge werking bestuderen 100 maal minder krachtig dan ropinirol.

## **Eliminatie**

Onveranderd ropinirol en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd van ropinirol is gemiddeld 6 uur.

## **Lineariteit**

De farmacokinetiek van ropinirol is lineair ( $C_{max}$  en AUC) binnen het therapeutisch bereik tussen 0,25 mg en 4 mg, na zowel enkelvoudige als herhaalde dosering.

## **Populatiegerelateerde kenmerken**

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is een vermindering van de systemische klaring van ropinirol met ongeveer 30% mogelijk.

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen de 30 en 50 ml/min), is geen verandering in de farmacokinetiek van ropinirol waargenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

## **5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxicologie: Het toxicologisch profiel wordt voornamelijk bepaald door de farmacologische activiteit van het geneesmiddel: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, afname van de bloeddruk en hartslag, ptosis en speekselvloed. Alleen bij albinoratten werd retinale degeneratie gezien in een lange termijnstudie met hoge dosering (50 mg/kg), vermoedelijk samenhangend met een verhoogde blootstelling aan licht.

Genotoxiciteit: Genotoxiciteit werd niet waargenomen in de standaard batterij van *in vitro* en *in vivo* testen.

Carcinogeniteit: Uit twee jaar durend onderzoek dat bij muizen en ratten in doseringen tot 50 mg/kg werd uitgevoerd, volgde geen bewijs voor enig carcinogeen effect bij de muis. Bij de rat waren de enige aan het geneesmiddel gerelateerde schadelijke effecten hyperplasie van Leydigcellen en testiculair adenoom, hetgeen volgt uit het hypoprolactinemie-effect van ropinirol. Deze effecten worden beschouwd als een species specifiek verschijnsel en vormen geen risico met betrekking tot het klinisch gebruik van ropinirol.

Reproductietoxiciteit: Toediening van ropinirol aan zwangere ratten van voor de moeder toxische doseringen leidde tot een afgenomen foetaal lichaamsgewicht bij 60 mg/kg (ongeveer 15 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens), verhoogde foetale sterfte bij 90 mg/kg (ongeveer 25 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens) en misvorming van de vingers bij 150 mg/kg (ongeveer 40 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens). Er waren geen teratogene effecten bij de rat bij 120 mg/kg (ongeveer 30 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens) en geen aanwijzing op een effect op de ontwikkeling bij het konijn.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

#### **Tabletkernen**

Lactosemonohydraat  
microkristallijne cellulose  
croscarmellosenatrium  
magnesiumstearaat

#### **Filmomhulling**

Hypromellose  
macrogol 400  
titaandioxide (E171)  
polysorbaat 80 (E433)

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 25 °C.  
Bewaren in de originele verpakking.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PCTFE/Aluminium blisterverpakking van 2 of 12 tabletten.  
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen speciale vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
France  
tel.: +33 1 39 178000  
[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal aan te vullen]

**9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

{DD maand JJJ}

[nationaal aan te vullen]

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

{MM/JJJ}

[nationaal aan te vullen]

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Adartrel 0,5 filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 0,5 mg ropinirol (als hydrochloride).

Hulpstof(fen):  
Lactose

Voor volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Geel, ovaal gevormd met het opschrift "GS" aan de ene zijde en "TES" aan de andere.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1. Therapeutische indicaties**

Adartrel is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopatisch 'Restless Legs' Syndroom (zie rubriek 5.1).

### **4.2. Dosering en wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

#### **Volwassenen**

Een individuele titratie van de dosering op geleide van de werkzaamheid en verdraagbaarheid wordt aanbevolen. Ropinirol dient vlak voor het slapen gaan te worden ingenomen, maar de dosis kan tot maximaal 3 uur voor het slapen gaan worden ingenomen. Ropinirol kan met de maaltijd worden ingenomen om de gastro-intestinale verdraagzaamheid te vergroten.

#### *Aanvang van de behandeling (week 1)*

De aanbevolen aanvangsdosering is éénmaal daags 0,25 mg (toegediend zoals hierboven aangegeven) gedurende 2 dagen. Als de dosering goed wordt verdragen, dient deze dosering verhoogd te worden tot 0,5 mg éénmaal daags gedurende de rest van week 1.

#### *Behandelingsschema (vanaf week 2)*

Na aanvang van de behandeling dient de dagelijkse dosering te worden verhoogd totdat een optimale therapeutische respons is bereikt. De gemiddelde dosering in klinisch onderzoek bij patiënten met matig tot ernstig 'Restless Legs' Syndroom was éénmaal daags 2 mg.

De dosering kan worden verhoogd tot 1 mg éénmaal daags in week 2. Daarna kan de dosering in de volgende twee weken met 0,5 mg per week worden verhoogd tot een dosering van éénmaal daags 2 mg. Bij sommige patiënten kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van éénmaal daags 4 mg om een optimale verbetering te bereiken. In klinisch onderzoek werd de dosering



verhoogd met 0,5 mg elke week tot éénmaal daags 3 mg en daarna met 1 mg tot de maximale aanbevolen dosering van éénmaal daags 4 mg, zoals aangegeven in Tabel 1. Doseringen hoger dan één maal daags 4 mg zijn bij patiënten met ‘Restless Legs’ Syndroom niet onderzocht.

**Tabel 1** **Titratie van de dosering**

<b>Week</b>	2	3	4	5*	6*	7*
<b>Dosering (mg)/één maal daags</b>	1	1,5	2	2,5	3	4

\*Om een optimale verbetering te bereiken bij sommige patiënten.

Na 3 maanden behandeling dient de respons van de patiënt op ropinirol te worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1). De voorgeschreven dosering en de noodzaak van een voortgezette behandeling dienen te worden beschouwd. Als de behandeling langer dan een paar dagen wordt onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart middels titratie van de dosering zoals hierboven genoemd.

### **Kinderen en adolescenten**

Adartrel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 18 jaar vanwege het ontbreken van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

### **Ouderen**

De klaring van ropinirol is verminderd bij patiënten ouder dan 65 jaar. De verhoging van de dosering moet geleidelijk gebeuren en worden aangepast op basis van de symptomatische respons.

### **Nierinsufficiëntie**

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen de 30 en 50 ml/min).

### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30ml/min)

Ernstige leverinsufficiëntie.

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Ropinirol mag niet worden gebruikt voor de behandeling van neuroleptische acathisie, tasikinesie (door neuroleptica geïnduceerde compulsieve neiging tot lopen), of secundaire ‘Restless Legs’ Syndroom (bijvoorbeeld veroorzaakt door nierfalen, anemie door ijzerdeficiëntie of zwangerschap).

Gedurende de behandeling met ropinirol kan een paradoxale verergering van de klachten van ‘Restless Legs’ Syndroom die eerder optreden (toename van de klachten), en het opnieuw optreden van klachten in de vroege morgen (vroege ochtend rebound), worden waargenomen. Wanneer dit gebeurt, moet de behandeling worden herzien en kan een aanpassing van de dosering of het staken van de behandeling worden overwogen.

Bij de ziekte van Parkinson is ropinirol soms geassocieerd met slaperigheid en periodes van plotselinge slaapaanvallen (zie rubriek 4.8), bij ‘Restless Legs’ Syndroom is dit verschijnsel echter

zeer zeldzaam. Toch dienen patiënten over dit verschijnsel geïnformeerd te worden en geadviseerd te worden voorzichtig te zijn tijdens autorijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling met ropinirol. Patiënten die last gehad hebben van slaperigheid en/of het optreden van een plotselinge slaapaanval, dienen van autorijden of het bedienen van machines af te zien. Bovendien zou een vermindering van de dosering of staken van de therapie overwogen kunnen worden.

Patiënten met ernstige psychotische stoornissen dienen niet te worden behandeld met dopamine-agonisten, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de risico's.

Ropinirol dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met matige leverinsufficiëntie. Bijwerkingen dienen nauwgezet te worden gevolgd.

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose intolerantie, de Lapp lactasedeficiëntie of het glucose-galactose malabsorptiesyndroom dienen dit geneesmiddel niet te nemen.

Vanwege het risico op hypotensie dienen patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening (met name coronaire insufficiëntie) met voorzichtigheid te worden behandeld.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Ropinirol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P450 iso-enzym CYP 1A2. Een farmacokinetische studie (met een dosering ropinirol van 2 mg, drie maal daags) liet zien dat ciprofloxacine de  $C_{max}$  en de AUC van ropinirol met respectievelijk 60% en 84% verhoogde, met een mogelijk risico op bijwerkingen. Daarom kan het nodig zijn om bij patiënten die al ropinirol gebruiken de dosering ropinirol aan te passen wanneer geneesmiddelen, waarvan bekend is dat zij CYP 1A2 remmen, bijvoorbeeld ciprofloxacine, enoxacine of fluvoxamine, worden gestart of gestaakt.

Een farmacokinetische interactiestudie tussen ropinirol (in een dosering van drie maal daags 2 mg) en theofylline, een substraat voor CYP 1A2, liet geen verandering zien in de farmacokinetiek van ropinirol of theofylline. Daarom wordt niet verwacht dat ropinirol zal concurreren met het metabolisme van andere geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP 1A2.

Ropinirol heeft, op basis van *in vitro* gegevens, weinig potentie om cytochroom P450 te remmen bij therapeutische doseringen. Vandaar dat het onwaarschijnlijk is dat ropinirol de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen via een cytochroom P450 mechanisme zal beïnvloeden.

Van roken is bekend dat het het CYP 1A2-metabolisme induceert; daarom moet als patiënten tijdens de behandeling beginnen of stoppen met roken de dosering misschien worden aangepast.

Verhoogde plasmaconcentraties ropinirol zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met hormoonvervangings therapie. Bij patiënten die al hormoonvervangings therapie ondergaan, kan de behandeling met ropinirol op de gebruikelijke wijze worden gestart. Het kan echter nodig zijn om de dosering ropinirol aan te passen, in overeenstemming met de klinische respons, als tijdens de behandeling met ropinirol met hormoonvervangings therapie wordt gestopt of gestart.

Er is geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen ropinirol en domperidon (een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van misselijkheid en braken), die een aanpassing van de dosering van één van beide geneesmiddelen noodzakelijk maakt. Domperidon antagoniseert de dopaminerge werking van ropinirol in de periferie en passeert de bloed-hersenbarrière niet. Vandaar zijn waarde als anti-emeticum bij patiënten die met centraal werkende dopamine-agonisten worden behandeld.

Neuroleptica en andere centraal actieve dopamine-antagonisten, zoals sulpiride of metoclopramide, kunnen de werkzaamheid van ropinirol verminderen en daarom dient het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met ropinirol vermeden te worden.

#### 4.6. 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van ropinirol bij zwangere vrouwen. Uit dierproeven is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Omdat het potentiële risico voor de mens onbekend is, wordt geadviseerd ropinirol niet tijdens de zwangerschap te gebruiken, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt het mogelijke risico voor de foetus.

Ropinirol dient niet te worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven, omdat het de lactatie kan remmen.

#### 4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die behandeld worden met ropinirol en last krijgen van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen moeten worden geïnformeerd af te zien van autorijden of deelnemen aan activiteiten waarbij een verminderde alertheid voor henzelf of anderen risico op ernstig letsel of levensgevaar oplevert (bijv. het bedienen van machines), tot dergelijke effecten zijn verdwenen (zie ook rubriek 4.4).

#### 4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder aangegeven per orgaansysteemklasse en frequentie. De frequenties uit klinisch onderzoek worden gegeven als incidentie groter dan bij placebo en worden geclassificeerd als zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), of soms (>1/1000, <1/100).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in volgorde van afnemende ernst.

#### Gebruik van ropinirol bij ‘restless legs’ syndroom

In klinische studies naar ‘Restless Legs’ Syndroom was de meest voorkomende bijwerking misselijkheid (circa 30% van de patiënten). De bijwerkingen waren over het algemeen mild tot matig en werden voornamelijk ervaren bij de start van de behandeling of bij verhoging van de dosering, en maar weinig patiënten trokken zich uit klinisch onderzoek terug als gevolg van bijwerkingen.

Tabel 2 geeft een overzicht van de bijwerkingen gemeld voor ropinirol tijdens 12 weken durende klinische onderzoeken met een incidentie  $\geq 1,0\%$  ten opzichte van placebo, of die soms werden gemeld maar waarvan een relatie met ropinirol bekend was.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld tijdens 12 weken durend klinisch onderzoek naar ‘Restless Legs’ Syndroom (ropinirol n=309, placebo n=307)

<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Nervositeit
Soms	Verwarring
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Syncope, slaperigheid, duizeligheid (waaronder vertigo)
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Soms	Posturale hypotensie, hypotensie
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Braken, misselijkheid
Vaak	Buikpijn
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	Vermoeidheid

Hallucinaties werden soms gemeld bij de lange-termijn open label studies.

Gedurende de behandeling met ropinirol kan een paradoxale verergering van de klachten van ‘Restless Legs’ Syndroom die eerder optreden (toename van de klachten), en het opnieuw optreden van klachten in de vroege morgen (vroege ochtend rebound), worden waargenomen.

### **Behandeling van bijwerkingen**

Vermindering van de dosering moet worden overwogen als patiënten bijwerkingen van betekenis ervaren. Wanneer bijwerkingen afnemen, kan een geleidelijke verhoging van de dosering worden hervat. Medicatie tegen misselijkheid die niet centraal werkzaam is als dopamine agonist, zoals domperidon, kan indien nodig worden gebruikt.

### **Andere ervaring met ropinirol**

Ropinirol is ook geïndiceerd voor de behandeling van de Ziekte van Parkinson. Hieronder wordt een overzicht gegeven van bijwerkingen van ropinirol met een grotere incidentie dan placebo, bij patiënten met Parkinson bij doseringen ropinirol tot 24 mg/dag, als monotherapie of als add-on behandeling.

Tabel 3: Bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek naar de ziekte van Parkinson bij doseringen ropinirol tot 24 mg/dag

<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Hallucinaties, verwarring
Soms	Verhoogd libido
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Syncope, dyskinesie, slaperigheid
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Misselijkheid
Vaak	Braken, buikpijn, zuurbranden
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	Oedeem in de benen

### **Post Marketing Meldingen**

Bij de Ziekte van Parkinson is ropinirol geassocieerd met slaperigheid en is soms (>1/1.000, <1/100) geassocieerd met overmatige slaperigheid overdag alsmede met het optreden van plotselinge slaapaanvallen, bij ‘Restless Legs’ Syndroom is dit verschijnsel echter zeer zeldzaam (<1/10.000).

Na behandeling met ropinirol is soms (>1/1.000, <1/100) posturale hypotensie of hypotensie gemeld, die zelden ernstig van aard was.

Zeer zeldzame gevallen van leverreacties (<1/10.000), voornamelijk verhoging van leverenzymen, zijn gemeld.

### **4.9. Overdosering**

Verwacht wordt dat de symptomen van overdosering met ropinirol gerelateerd zijn aan de dopaminerge activiteit van ropinirol. Deze symptomen kunnen worden verlicht door een passende behandeling met dopamine-antagonisten, zoals neuroleptica of metoclopramide.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

**Farmacotherapeutische groep: dopamine-agonist, ATC-code: N04B C04.**

### Werkingsmechanisme

Ropinirol is een non-ergoline D2/D3 dopamine-agonist die de striatale dopamine receptoren stimuleert.

### Klinische werkzaamheid

Adartrel dient alleen te worden voorgeschreven aan patiënten met matig tot ernstig, idiopatische 'Restless Legs' Syndroom. Matig tot ernstig, idiopatische 'Restless Legs' Syndroom wordt typisch gezien bij patiënten die lijden aan slapeloosheid of een ernstig ongemak in de ledematen.

In de vier 12 weken durende werkzaamheidsstudies werden patiënten met 'Restless Legs' Syndroom gerandomiseerd naar ropinirol of placebo en werden de effecten op de scores op de IRLS schaal op week 12 vergeleken met baseline. De gemiddelde dosering ropinirol voor de matig tot ernstige patiënten was 2,0 mg/dag. In een gecombineerde analyse van patiënten met matig tot ernstig 'Restless Legs' Syndroom uit de vier 12 weekse studies, was het gecorrigeerde behandelingsverschil voor de verandering van baseline van de totale score op de IRLS schaal op week 12 Last Observation Carried Forward (LOCF) Intention to Treat populatie -4,0 punten (95% CI -5,6, -2,4,  $p < 0,0001$ ; gemiddelde IRLS punten op baseline en op week 12 LOFC: ropinirol 28,4 en 13,5; placebo 28,2 en 17,4).

Een placebogecontroleerd polysomnografie-onderzoek van 12 weken bij patiënten met 'Restless Legs' Syndroom onderzocht het effect van behandeling met ropinirol op de periodieke beenbewegingen tijdens de slaap. Er werd een statistisch significant verschil op de periodieke beenbewegingen tijdens de slaap tussen ropinirol en placebo vanaf de baseline tot week 12 gezien.

Hoewel er nog niet voldoende gegevens beschikbaar zijn om de werkzaamheid op lange termijn van ropinirol bij 'Restless Legs' Syndroom afdoende aan te kunnen tonen (zie rubriek 4.2), vertoonden patiënten die in een 36 weken durend onderzoek ropinirol bleven gebruiken significant minder terugval dan patiënten gerandomiseerd naar placebo (33% versus 58%,  $p = 0,0156$ ).

Een gecombineerde analyse van de gegevens van patiënten met matig tot ernstig 'Restless Legs' Syndroom uit de vier 12 weekse onderzoeken liet zien dat de patiënten die met ropinirol werden behandeld significante verbeteringen boven placebo rapporteerden op de Medical Outcome Study Sleep Scale (scores in de reeks van 0-100, met uitzondering van hoeveelheid slaap). De gecorrigeerde behandelingsverschillen tussen ropinirol en placebo waren: verstoring van de slaap (-15,2, 95% CI -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), hoeveelheid slaap (0,7 uur, 95% CI 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), geschiktheid van de slaap (18,6, 95% CI 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) en slaperigheid overdag (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Een rebound verschijnsel volgend op het staken van de behandeling met ropinirol kan niet worden uitgesloten. Hoewel in klinisch onderzoek de gemiddelde totale IRLS scores 7-10 dagen na het staken van de behandeling bij de met ropinirol behandelde patiënten hoger waren dan bij de met placebo behandelde patiënten, kwam de ernst van de symptomen na het staken van de behandeling meestal niet boven de beoordeling van de met ropinirol behandelde patiënten op baseline.

De meeste patiënten in het klinisch onderzoek waren van Kaukasische oorsprong.

## 5.2. Farmacokinetische gegevens

## **Absorptie**

De biologische beschikbaarheid van ropinirol is ongeveer 50% (36% tot 57%), waarbij de  $C_{max}$  gemiddeld 1,5 uur na dosering wordt bereikt. In aanwezigheid van voedsel wordt de  $C_{max}$  met ongeveer 2,6 uur vertraagd en de piekplasmaspiegel met 25% verlaagd, zonder effect op de biologisch beschikbare hoeveelheid. De biologische beschikbaarheid van ropinirol verschilt sterk tussen individuen.

## **Distributie**

De plasma-eiwitbinding van ropinirol is niet groot (<40%) en heeft geen effect op de distributie, die zeer uitgebreid is (verdelingsvolume in de orde van grootte van 7 l/kg).

## **Metabolisme**

Ropinirol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door iso-enzym CYP 1A2 van cytochroom P450. Geen van de vele gevormde metabolieten is betrokken bij de resulterende activiteit van het product en de belangrijkste metaboliet is in proefdiermodellen die dopaminerge werking bestuderen 100 maal minder krachtig dan ropinirol.

## **Eliminatie**

Onveranderd ropinirol en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd van ropinirol is gemiddeld 6 uur.

## **Lineariteit**

De farmacokinetiek van ropinirol is lineair ( $C_{max}$  en AUC) binnen het therapeutisch bereik tussen 0,25 mg en 4 mg, na zowel enkelvoudige als herhaalde dosering.

## **Populatiegerelateerde kenmerken**

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is een vermindering van de systemische klaring van ropinirol met ongeveer 30% mogelijk.

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen de 30 en 50 ml/min), is geen verandering in de farmacokinetiek van ropinirol waargenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

## **5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxicologie: Het toxicologisch profiel wordt voornamelijk bepaald door de farmacologische activiteit van het geneesmiddel: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, afname van de bloeddruk en hartslag, ptosis en speekselvloed. Alleen bij albinoratten werd retinale degeneratie gezien in een lange termijnstudie met hoge dosering (50 mg/kg), vermoedelijk samenhangend met een verhoogde blootstelling aan licht.

Genotoxiciteit: Genotoxiciteit werd niet waargenomen in de standaard batterij van *in vitro* en *in vivo* testen.

Carcinogeniteit: Uit twee jaar durend onderzoek dat bij muizen en ratten in doseringen tot 50 mg/kg werd uitgevoerd, volgde geen bewijs voor enig carcinogeen effect bij de muis. Bij de rat waren de enige aan het geneesmiddel gerelateerde schadelijke effecten hyperplasie van Leydigcellen en testiculaire adenoom, hetgeen volgt uit het hypoprolactinemie-effect van ropinirol. Deze effecten worden beschouwd als een species specifiek verschijnsel en vormen geen risico met betrekking tot het klinisch gebruik van ropinirol.

Reproductietoxiciteit: Toediening van ropinirol aan zwangere ratten van voor de moeder toxische doseringen leidde tot een afgenomen foetaal lichaamsgewicht bij 60 mg/kg (ongeveer 15 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens), verhoogde foetale sterfte bij 90 mg/kg (ongeveer 25 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens) en misvorming van de vingers bij 150 mg/kg (ongeveer 40 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens). Er waren geen teratogene effecten bij de rat bij 120 mg/kg (ongeveer 30 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens) en geen aanwijzing op een effect op de ontwikkeling bij het konijn.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

#### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

##### **Tabletkernen**

Lactosemonohydraat  
microkristallijne cellulose  
croscarmellosenatrium  
magnesiumstearaat.

##### **Filmomhulling**

Hypromellose  
macrogol 400  
titaandioxide (E171)  
geel ijzeroxide (E172)  
rood ijzeroxide (E172)  
indigokarmijnaluminiumlak (E132).

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 25 °C.  
Bewaren in de originele verpakking.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PCTFE/Aluminium blisterverpakking van 28 of 84 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen speciale vereisten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
France  
tel.: +33 1 39 178000  
[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal aan te vullen]

**9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

{DD maand JJJ}  
[nationaal aan te vullen]

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

{MM/JJJ}  
[nationaal aan te vullen]



## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Adartrel 1 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 1 mg ropinirol (als hydrochloride).

Hulpstof(fen):

Lactose

Voor volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Groen, ovaal gevormd met het opschrift "GS" aan de ene zijde en "SJG" aan de andere.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1. Therapeutische indicaties**

Adartrel is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopatisch 'Restless Legs' Syndroom (zie rubriek 5.1).

### **4.2. Dosering en wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

#### **Volwassenen**

Een individuele titratie van de dosering op geleide van de werkzaamheid en verdraagbaarheid wordt aanbevolen. Ropinirol dient vlak voor het slapen gaan te worden ingenomen, maar de dosis kan tot maximaal 3 uur voor het slapen gaan worden ingenomen. Ropinirol kan met de maaltijd worden ingenomen om de gastro-intestinale verdraagzaamheid te vergroten.

#### *Aanvang van de behandeling (week 1)*

De aanbevolen aanvangsdosering is éénmaal daags 0,25 mg (toegediend zoals hierboven aangegeven) gedurende 2 dagen. Als de dosering goed wordt verdragen, dient deze dosering verhoogd te worden tot 0,5 mg éénmaal daags gedurende de rest van week 1.

#### *Behandelingsschema (vanaf week 2)*

Na aanvang van de behandeling dient de dagelijkse dosering te worden verhoogd totdat een optimale therapeutische respons is bereikt. De gemiddelde dosering in klinisch onderzoek bij patiënten met matig tot ernstig 'Restless Legs' Syndroom was éénmaal daags 2 mg.

De dosering kan worden verhoogd tot 1 mg éénmaal daags in week 2. Daarna kan de dosering in de volgende twee weken met 0,5 mg per week worden verhoogd tot een dosering van éénmaal daags 2 mg. Bij sommige patiënten kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van éénmaal daags 4 mg om een optimale verbetering te bereiken. In klinisch onderzoek werd de dosering verhoogd met 0,5 mg elke week tot éénmaal daags 3 mg en daarna met 1 mg tot de maximale aanbevolen dosering van éénmaal daags 4 mg, zoals aangegeven in Tabel 1.

Doseringen hoger dan één maal daags 4 mg zijn bij patiënten met ‘Restless Legs’ Syndroom niet onderzocht.

**Tabel 1**                    **Titratie van de dosering**

<b>Week</b>	2	3	4	5*	6*	7*
<b>Dosering (mg)/één maal daags</b>	1	1,5	2	2,5	3	4

\*Om een optimale verbetering te bereiken bij sommige patiënten.

Na 3 maanden behandeling dient de respons van de patiënt op ropinirol te worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1). De voorgeschreven dosering en de noodzaak van een voortgezette behandeling dienen te worden beschouwd. Als de behandeling langer dan een paar dagen wordt onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart middels titratie van de dosering zoals hierboven genoemd.

### **Kinderen en adolescenten**

Adartrel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 18 jaar vanwege het ontbreken van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

### **Ouderen**

De klaring van ropinirol is verminderd bij patiënten ouder dan 65 jaar. De verhoging van de dosering moet geleidelijk gebeuren en worden aangepast op basis van de symptomatische respons.

### **Nierinsufficiëntie**

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen de 30 en 50 ml/min).

### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30ml/min)

Ernstige leverinsufficiëntie.

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Ropinirol mag niet worden gebruikt voor de behandeling van neuroleptische acathisie, tasikinesie (door neuroleptica geïnduceerde compulsieve neiging tot lopen), of secundaire ‘Restless Legs’ Syndroom (bijvoorbeeld veroorzaakt door nierfalen, anemie door ijzerdeficiëntie of zwangerschap).

Gedurende de behandeling met ropinirol kan een paradoxale verergering van de klachten van ‘Restless Legs’ Syndroom die eerder optreden (toename van de klachten), en het opnieuw optreden van klachten in de vroege morgen (vroege ochtend rebound), worden waargenomen. Wanneer dit gebeurt, moet de behandeling worden herzien en kan een aanpassing van de dosering of het staken van de behandeling worden overwogen.

Bij de ziekte van Parkinson is ropinirol soms geassocieerd met slaperigheid en periodes van plotselinge slaapaanvallen (zie rubriek 4.8), bij ‘Restless Legs’ Syndroom is dit verschijnsel echter zeer zeldzaam. Toch dienen patiënten over dit verschijnsel geïnformeerd te worden en geadviseerd te worden voorzichtig te zijn tijdens autorijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling

met ropinirol. Patiënten die last gehad hebben van slaperigheid en/of het optreden van een plotselinge slaapaanval, dienen van autorijden of het bedienen van machines af te zien. Bovendien zou een vermindering van de dosering of staken van de therapie overwogen kunnen worden.

Patiënten met ernstige psychotische stoornissen dienen niet te worden behandeld met dopamine-agonisten, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de risico's.

Ropinirol dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met matige leverinsufficiëntie. Bijwerkingen dienen nauwgezet te worden gevolgd.

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose intolerantie, de Lapp lactasedeficiëntie of het glucose-galactose malabsorptiesyndroom dienen dit geneesmiddel niet te nemen.

Vanwege het risico op hypotensie dienen patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening (met name coronaire insufficiëntie) met voorzichtigheid te worden behandeld.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Ropinirol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P450 iso-enzym CYP 1A2. Een farmacokinetische studie (met een dosering ropinirol van 2 mg, drie maal daags) liet zien dat ciprofloxacine de  $C_{max}$  en de AUC van ropinirol met respectievelijk 60% en 84% verhoogde, met een mogelijk risico op bijwerkingen. Daarom kan het nodig zijn om bij patiënten die al ropinirol gebruiken de dosering ropinirol aan te passen wanneer geneesmiddelen, waarvan bekend is dat zij CYP 1A2 remmen, bijvoorbeeld ciprofloxacine, enoxacine of fluvoxamine, worden gestart of gestaakt.

Een farmacokinetische interactiestudie tussen ropinirol (in een dosering van drie maal daags 2 mg) en theofylline, een substraat voor CYP 1A2, liet geen verandering zien in de farmacokinetiek van ropinirol of theofylline. Daarom wordt niet verwacht dat ropinirol zal concurreren met het metabolisme van andere geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP 1A2.

Ropinirol heeft, op basis van *in vitro* gegevens, weinig potentie om cytochroom P450 te remmen bij therapeutische doseringen. Vandaar dat het onwaarschijnlijk is dat ropinirol de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen via een cytochroom P450 mechanisme zal beïnvloeden.

Van roken is bekend dat het het CYP 1A2-metabolisme induceert; daarom moet als patiënten tijdens de behandeling beginnen of stoppen met roken de dosering misschien worden aangepast.

Verhoogde plasmaconcentraties ropinirol zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met hormoonvervangings therapie. Bij patiënten die al hormoonvervangings therapie ondergaan, kan de behandeling met ropinirol op de gebruikelijke wijze worden gestart. Het kan echter nodig zijn om de dosering ropinirol aan te passen, in overeenstemming met de klinische respons, als tijdens de behandeling met ropinirol met hormoonvervangings therapie wordt gestopt of gestart. Er is geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen ropinirol en domperidon (een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van misselijkheid en braken), die een aanpassing van de dosering van één van beide geneesmiddelen noodzakelijk maakt. Domperidon antagoniseert de dopaminerge werking van ropinirol in de periferie en passeert de bloed-hersenbarrière niet. Vandaar zijn waarde als anti-emeticum bij patiënten die met centraal werkende dopamine-agonisten worden behandeld.

Neuroleptica en andere centraal actieve dopamine-antagonisten, zoals sulpiride of metoclopramide, kunnen de werkzaamheid van ropinirol verminderen en daarom dient het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met ropinirol vermeden te worden.

#### 4.6. 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van ropinirol bij zwangere vrouwen. Uit dierproeven is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Omdat het potentiële risico voor de mens onbekend is, wordt geadviseerd ropinirol niet tijdens de zwangerschap te gebruiken, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt het mogelijke risico voor de foetus.

Ropinirol dient niet te worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven, omdat het de lactatie kan remmen.

#### 4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die behandeld worden met ropinirol en last krijgen van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen moeten worden geïnformeerd af te zien van autorijden of deelnemen aan activiteiten waarbij een verminderde alertheid voor henzelf of anderen risico op ernstig letsel of levensgevaar oplevert (bijv. het bedienen van machines), tot dergelijke effecten zijn verdwenen (zie ook rubriek 4.4).

#### 4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder aangegeven per orgaansysteemklasse en frequentie. De frequenties uit klinisch onderzoek worden gegeven als incidentie groter dan bij placebo en worden geclassificeerd als zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), of soms (>1/1000, <1/100).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in volgorde van afnemende ernst.

#### Gebruik van ropinirol bij ‘restless legs’ syndroom

In klinische studies naar ‘Restless Legs’ Syndroom was de meest voorkomende bijwerking misselijkheid (circa 30% van de patiënten). De bijwerkingen waren over het algemeen mild tot matig en werden voornamelijk ervaren bij de start van de behandeling of bij verhoging van de dosering, en maar weinig patiënten trokken zich uit klinisch onderzoek terug als gevolg van bijwerkingen.

Tabel 2 geeft een overzicht van de bijwerkingen gemeld voor ropinirol tijdens 12 weken durende klinische onderzoeken met een incidentie  $\geq 1,0\%$  ten opzichte van placebo, of die soms werden gemeld maar waarvan een relatie met ropinirol bekend was.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld tijdens 12 weken durend klinisch onderzoek naar ‘Restless Legs’ Syndroom (ropinirol n=309, placebo n=307)

<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Nervositeit
Soms	Verwarring
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Syncope, slaperigheid, duizeligheid (waaronder vertigo)
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Soms	Posturale hypotensie, hypotensie
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Braken, misselijkheid
Vaak	Buikpijn
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	Vermoeidheid

Hallucinaties werden soms gemeld bij de lange-termijn open label studies.

Gedurende de behandeling met ropinirol kan een paradoxale verergering van de klachten van ‘Restless Legs’ Syndroom die eerder optreden (toename van de klachten), en het opnieuw optreden van klachten in de vroege morgen (vroege ochtend rebound), worden waargenomen.

### **Behandeling van bijwerkingen**

Vermindering van de dosering moet worden overwogen als patiënten bijwerkingen van betekenis ervaren. Wanneer bijwerkingen afnemen, kan een geleidelijke verhoging van de dosering worden hervat. Medicatie tegen misselijkheid die niet centraal werkzaam is als dopamine agonist, zoals domperidon, kan indien nodig worden gebruikt.

### **Andere ervaring met ropinirol**

Ropinirol is ook geïndiceerd voor de behandeling van de Ziekte van Parkinson. Hieronder wordt een overzicht gegeven van bijwerkingen van ropinirol met een grotere incidentie dan placebo, bij patiënten met Parkinson bij doseringen ropinirol tot 24 mg/dag, als monotherapie of als add-on behandeling.

Tabel 3: Bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek naar de ziekte van Parkinson bij doseringen ropinirol tot 24 mg/dag

<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Hallucinaties, verwarring
Soms	Verhoogd libido
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Syncope, dyskinesie, slaperigheid
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Misselijkheid
Vaak	Braken, buikpijn, zuurbranden
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	Oedeem in de benen

### **Post Marketing Meldingen**

Bij de Ziekte van Parkinson is ropinirol geassocieerd met slaperigheid en is soms (>1/1.000, <1/100) geassocieerd met overmatige slaperigheid overdag alsmede met het optreden van plotselinge slaapaanvallen, bij ‘Restless Legs’ Syndroom is dit verschijnsel echter zeer zeldzaam (<1/10.000).

Na behandeling met ropinirol is soms (>1/1.000, <1/100) posturale hypotensie of hypotensie gemeld, die zelden ernstig van aard was.

Zeer zeldzame gevallen van leverreacties (<1/10.000), voornamelijk verhoging van leverenzymen, zijn gemeld.

### **4.9. Overdosering**

Verwacht wordt dat de symptomen van overdosering met ropinirol gerelateerd zijn aan de dopaminerge activiteit van ropinirol. Deze symptomen kunnen worden verlicht door een passende behandeling met dopamine-antagonisten, zoals neuroleptica of metoclopramide.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

**Farmacotherapeutische groep: dopamine-agonist, ATC-code: N04B C04.**

### Werkingsmechanisme

Ropinirol is een non-ergoline D2/D3 dopamine-agonist die de striatale dopamine receptoren stimuleert.

### Klinische werkzaamheid

Adartrel dient alleen te worden voorgeschreven aan patiënten met matig tot ernstig, idiopathische 'Restless Legs' Syndroom. Matig tot ernstig, idiopathische 'Restless Legs' Syndroom wordt typisch gezien bij patiënten die lijden aan slapeloosheid of een ernstig ongemak in de ledematen.

In de vier 12 weken durende werkzaamheidsstudies werden patiënten met 'Restless Legs' Syndroom gerandomiseerd naar ropinirol of placebo en werden de effecten op de scores op de IRLS schaal op week 12 vergeleken met baseline. De gemiddelde dosering ropinirol voor de matig tot ernstige patiënten was 2,0 mg/dag. In een gecombineerde analyse van patiënten met matig tot ernstig 'Restless Legs' Syndroom uit de vier 12 weekse studies, was het gecorrigeerde behandelingsverschil voor de verandering van baseline van de totale score op de IRLS schaal op week 12 Last Observation Carried Forward (LOCF) Intention to Treat populatie -4,0 punten (95% CI -5,6, -2,4,  $p < 0,0001$ ; gemiddelde IRLS punten op baseline en op week 12 LOFC: ropinirol 28,4 en 13,5; placebo 28,2 en 17,4).

Een placebogecontroleerd polysomnografie-onderzoek van 12 weken bij patiënten met 'Restless Legs' Syndroom onderzocht het effect van behandeling met ropinirol op de periodieke beenbewegingen tijdens de slaap. Er werd een statistisch significant verschil op de periodieke beenbewegingen tijdens de slaap tussen ropinirol en placebo vanaf de baseline tot week 12 gezien.

Hoewel er nog niet voldoende gegevens beschikbaar zijn om de werkzaamheid op lange termijn van ropinirol bij 'Restless Legs' Syndroom afdoende aan te kunnen tonen (zie rubriek 4.2), vertoonden patiënten die in een 36 weken durend onderzoek ropinirol bleven gebruiken significant minder terugval dan patiënten gerandomiseerd naar placebo (33% versus 58%,  $p = 0,0156$ ).

Een gecombineerde analyse van de gegevens van patiënten met matig tot ernstig 'Restless Legs' Syndroom uit de vier 12 weekse onderzoeken liet zien dat de patiënten die met ropinirol werden behandeld significante verbeteringen boven placebo rapporteerden op de Medical Outcome Study Sleep Scale (scores in de reeks van 0-100, met uitzondering van hoeveelheid slaap). De gecorrigeerde behandelingsverschillen tussen ropinirol en placebo waren: verstoring van de slaap (-15,2, 95% CI -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), hoeveelheid slaap (0,7 uur, 95% CI 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), geschiktheid van de slaap (18,6, 95% CI 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) en slaperigheid overdag (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Een rebound verschijnsel volgend op het staken van de behandeling met ropinirol kan niet worden uitgesloten. Hoewel in klinisch onderzoek de gemiddelde totale IRLS scores 7-10 dagen na het staken van de behandeling bij de met ropinirol behandelde patiënten hoger waren dan bij de met placebo behandelde patiënten, kwam de ernst van de symptomen na het staken van de behandeling meestal niet boven de beoordeling van de met ropinirol behandelde patiënten op baseline.

De meeste patiënten in het klinisch onderzoek waren van Kaukasische oorsprong.

## 5.2. Farmacokinetische gegevens

## **Absorptie**

De biologische beschikbaarheid van ropinirol is ongeveer 50% (36% tot 57%), waarbij de  $C_{max}$  gemiddeld 1,5 uur na dosering wordt bereikt. In aanwezigheid van voedsel wordt de  $C_{max}$  met ongeveer 2,6 uur vertraagd en de piekplasmaspiegel met 25% verlaagd, zonder effect op de biologisch beschikbare hoeveelheid. De biologische beschikbaarheid van ropinirol verschilt sterk tussen individuen.

## **Distributie**

De plasma-eiwitbinding van ropinirol is niet groot (<40%) en heeft geen effect op de distributie, die zeer uitgebreid is (verdelingsvolume in de orde van grootte van 7 l/kg).

## **Metabolisme**

Ropinirol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door iso-enzym CYP 1A2 van cytochroom P450. Geen van de vele gevormde metabolieten is betrokken bij de resulterende activiteit van het product en de belangrijkste metaboliet is in proefdiermodellen die dopaminerge werking bestuderen 100 maal minder krachtig dan ropinirol.

## **Eliminatie**

Onveranderd ropinirol en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd van ropinirol is gemiddeld 6 uur.

## **Lineariteit**

De farmacokinetiek van ropinirol is lineair ( $C_{max}$  en AUC) binnen het therapeutisch bereik tussen 0,25 mg en 4 mg, na zowel enkelvoudige als herhaalde dosering.

## **Populatiegerelateerde kenmerken**

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is een vermindering van de systemische klaring van ropinirol met ongeveer 30% mogelijk.

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen de 30 en 50 ml/min), is geen verandering in de farmacokinetiek van ropinirol waargenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

## **5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxicologie: Het toxicologisch profiel wordt voornamelijk bepaald door de farmacologische activiteit van het geneesmiddel: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, afname van de bloeddruk en hartslag, ptosis en speekselvloed. Alleen bij albinoratten werd retinale degeneratie gezien in een lange termijnstudie met hoge dosering (50 mg/kg), vermoedelijk samenhangend met een verhoogde blootstelling aan licht.

Genotoxiciteit: Genotoxiciteit werd niet waargenomen in de standaard batterij van *in vitro* en *in vivo* testen.

Carcinogeniteit: Uit twee jaar durend onderzoek dat bij muizen en ratten in doseringen tot 50 mg/kg werd uitgevoerd, volgde geen bewijs voor enig carcinogeen effect bij de muis. Bij de rat waren de enige aan het geneesmiddel gerelateerde schadelijke effecten hyperplasie van Leydigcellen en testiculaire adenoom, hetgeen volgt uit het hypoprolactinemie-effect van ropinirol. Deze effecten worden beschouwd als een species specifiek verschijnsel en vormen geen risico met betrekking tot het klinisch gebruik van ropinirol.

Reproductietoxiciteit: Toediening van ropinirol aan zwangere ratten van voor de moeder toxische doseringen leidde tot een afgenomen foetaal lichaamsgewicht bij 60 mg/kg (ongeveer 15 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens), verhoogde foetale sterfte bij 90 mg/kg (ongeveer 25 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens) en misvorming van de vingers bij 150 mg/kg (ongeveer 40 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens). Er waren geen teratogene effecten bij de rat bij 120 mg/kg (ongeveer 30 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens) en geen aanwijzing op een effect op de ontwikkeling bij het konijn.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

#### **Tabletkernen**

Lactosemonohydraat  
microkristallijne cellulose  
croscarmellosenatrium  
magnesiumstearaat.

#### **Filmomhulling**

Hypromellose  
macrogol 400  
titaandioxide (E171)  
geel ijzeroxide (E172)  
indigokarmijnaluminiumlak (E132).

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 25 °C.  
Bewaren in de originele verpakking.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PCTFE/Aluminium blisterverpakking van 28 of 84 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht .

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen speciale vereisten.



**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
France  
tel.: +33 1 39 178000  
[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal aan te vullen]

**9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

{DD maand JJJ}  
[nationaal aan te vullen]

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

{MM/JJJ}  
[nationaal aan te vullen]

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Adartrel 2 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 2 mg ropinirol (als hydrochloride).

Hulpstof(fen):

Lactose

Voor volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Roze, ovaal gevormd met het opschrift "GS" aan de ene zijde en "GYG" aan de andere.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1. Therapeutische indicaties**

Adartrel is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van matig tot ernstig idiopatisch 'Restless Legs' Syndroom (zie rubriek 5.1).

### **4.2. Dosering en wijze van toediening**

Voor oraal gebruik.

#### **Volwassenen**

Een individuele titratie van de dosering op geleide van de werkzaamheid en verdraagbaarheid wordt aanbevolen. Ropinirol dient vlak voor het slapen gaan te worden ingenomen, maar de dosis kan tot maximaal 3 uur voor het slapen gaan worden ingenomen. Ropinirol kan met de maaltijd worden ingenomen om de gastro-intestinale verdraagzaamheid te vergroten.

#### *Aanvang van de behandeling (week 1)*

De aanbevolen aanvangsdosering is éénmaal daags 0,25 mg (toegediend zoals hierboven aangegeven) gedurende 2 dagen. Als de dosering goed wordt verdragen, dient deze dosering verhoogd te worden tot 0,5 mg éénmaal daags gedurende de rest van week 1.

#### *Behandelingsschema (vanaf week 2)*

Na aanvang van de behandeling dient de dagelijkse dosering te worden verhoogd totdat een optimale therapeutische respons is bereikt. De gemiddelde dosering in klinisch onderzoek bij patiënten met matig tot ernstig 'Restless Legs' Syndroom was éénmaal daags 2 mg.

De dosering kan worden verhoogd tot 1 mg éénmaal daags in week 2. Daarna kan de dosering in de volgende twee weken met 0,5 mg per week worden verhoogd tot een dosering van éénmaal daags 2 mg. Bij sommige patiënten kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot een maximum van éénmaal daags 4 mg om een optimale verbetering te bereiken. In klinisch onderzoek werd de dosering verhoogd met 0,5 mg elke week tot éénmaal daags 3 mg en daarna met 1 mg tot de maximale aanbevolen dosering van éénmaal daags 4 mg, zoals aangegeven in Tabel 1.

Doseringen hoger dan één maal daags 4 mg zijn bij patiënten met ‘Restless Legs’ Syndroom niet onderzocht.

**Tabel 1**                    **Titratie van de dosering**

<b>Week</b>	2	3	4	5*	6*	7*
<b>Dosering (mg)/één maal daags</b>	1	1,5	2	2,5	3	4

\*Om een optimale verbetering te bereiken bij sommige patiënten.

Na 3 maanden behandeling dient de respons van de patiënt op ropinirol te worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1). De voorgeschreven dosering en de noodzaak van een voortgezette behandeling dienen te worden beschouwd. Als de behandeling langer dan een paar dagen wordt onderbroken, dient deze opnieuw te worden gestart middels titratie van de dosering zoals hierboven genoemd.

### **Kinderen en adolescenten**

Adartrel wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen onder de 18 jaar vanwege het ontbreken van gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

### **Ouderen**

De klaring van ropinirol is verminderd bij patiënten ouder dan 65 jaar. De verhoging van de dosering moet geleidelijk gebeuren en worden aangepast op basis van de symptomatische respons.

### **Nierinsufficiëntie**

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen de 30 en 50 ml/min).

### **4.3. Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen.

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30ml/min)

Ernstige leverinsufficiëntie.

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Ropinirol mag niet worden gebruikt voor de behandeling van neuroleptische acathisie, tasikinesie (door neuroleptica geïnduceerde compulsieve neiging tot lopen), of secundaire ‘Restless Legs’ Syndroom (bijvoorbeeld veroorzaakt door nierfalen, anemie door ijzerdeficiëntie of zwangerschap).

Gedurende de behandeling met ropinirol kan een paradoxale verergering van de klachten van ‘Restless Legs’ Syndroom die eerder optreden (toename van de klachten), en het opnieuw optreden van klachten in de vroege morgen (vroege ochtend rebound), worden waargenomen. Wanneer dit gebeurt, moet de behandeling worden herzien en kan een aanpassing van de dosering of het staken van de behandeling worden overwogen.

Bij de ziekte van Parkinson is ropinirol soms geassocieerd met slaperigheid en periodes van plotselinge slaapaanvallen (zie rubriek 4.8), bij ‘Restless Legs’ Syndroom is dit verschijnsel echter zeer zeldzaam. Toch dienen patiënten over dit verschijnsel geïnformeerd te worden en geadviseerd te worden voorzichtig te zijn tijdens autorijden of het bedienen van machines gedurende de behandeling

met ropinirol. Patiënten die last gehad hebben van slaperigheid en/of het optreden van een plotselinge slaapaanval, dienen van autorijden of het bedienen van machines af te zien. Bovendien zou een vermindering van de dosering of staken van de therapie overwogen kunnen worden.

Patiënten met ernstige psychotische stoornissen dienen niet te worden behandeld met dopamine-agonisten, tenzij de potentiële voordelen opwegen tegen de risico's.

Ropinirol dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met matige leverinsufficiëntie. Bijwerkingen dienen nauwgezet te worden gevolgd.

Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose intolerantie, de Lapp lactasedeficiëntie of het glucose-galactose malabsorptiesyndroom dienen dit geneesmiddel niet te nemen.

Vanwege het risico op hypotensie dienen patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening (met name coronaire insufficiëntie) met voorzichtigheid te worden behandeld.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Ropinirol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door het cytochroom P450 iso-enzym CYP 1A2. Een farmacokinetische studie (met een dosering ropinirol van 2 mg, drie maal daags) liet zien dat ciprofloxacine de  $C_{max}$  en de AUC van ropinirol met respectievelijk 60% en 84% verhoogde, met een mogelijk risico op bijwerkingen. Daarom kan het nodig zijn om bij patiënten die al ropinirol gebruiken de dosering ropinirol aan te passen wanneer geneesmiddelen, waarvan bekend is dat zij CYP 1A2 remmen, bijvoorbeeld ciprofloxacine, enoxacine of fluvoxamine, worden gestart of gestaakt.

Een farmacokinetische interactiestudie tussen ropinirol (in een dosering van drie maal daags 2 mg) en theofylline, een substraat voor CYP 1A2, liet geen verandering zien in de farmacokinetiek van ropinirol of theofylline. Daarom wordt niet verwacht dat ropinirol zal concurreren met het metabolisme van andere geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP 1A2.

Ropinirol heeft, op basis van *in vitro* gegevens, weinig potentie om cytochroom P450 te remmen bij therapeutische doseringen. Vandaar dat het onwaarschijnlijk is dat ropinirol de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen via een cytochroom P450 mechanisme zal beïnvloeden.

Van roken is bekend dat het het CYP 1A2-metabolisme induceert; daarom moet als patiënten tijdens de behandeling beginnen of stoppen met roken de dosering misschien worden aangepast.

Verhoogde plasmaconcentraties ropinirol zijn waargenomen bij patiënten die behandeld werden met hormoonvervangings therapie. Bij patiënten die al hormoonvervangings therapie ondergaan, kan de behandeling met ropinirol op de gebruikelijke wijze worden gestart. Het kan echter nodig zijn om de dosering ropinirol aan te passen, in overeenstemming met de klinische respons, als tijdens de behandeling met ropinirol met hormoonvervangings therapie wordt gestopt of gestart. Er is geen farmacokinetische interactie waargenomen tussen ropinirol en domperidon (een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor de behandeling van misselijkheid en braken), die een aanpassing van de dosering van één van beide geneesmiddelen noodzakelijk maakt. Domperidon antagoniseert de dopaminerge werking van ropinirol in de periferie en passeert de bloed-hersenbarrière niet. Vandaar zijn waarde als anti-emeticum bij patiënten die met centraal werkende dopamine-agonisten worden behandeld.

Neuroleptica en andere centraal actieve dopamine-antagonisten, zoals sulpiride of metoclopramide, kunnen de werkzaamheid van ropinirol verminderen en daarom dient het gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met ropinirol vermeden te worden.

#### 4.6. 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van ropinirol bij zwangere vrouwen. Uit dierproeven is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Omdat het potentiële risico voor de mens onbekend is, wordt geadviseerd ropinirol niet tijdens de zwangerschap te gebruiken, tenzij het mogelijke voordeel voor de patiënt opweegt het mogelijke risico voor de foetus.

Ropinirol dient niet te worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven, omdat het de lactatie kan remmen.

#### 4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die behandeld worden met ropinirol en last krijgen van slaperigheid en/of plotselinge slaapaanvallen moeten worden geïnformeerd af te zien van autorijden of deelnemen aan activiteiten waarbij een verminderde alertheid voor henzelf of anderen risico op ernstig letsel of levensgevaar oplevert (bijv. het bedienen van machines), tot dergelijke effecten zijn verdwenen (zie ook rubriek 4.4).

#### 4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder aangegeven per orgaansysteemklasse en frequentie. De frequenties uit klinisch onderzoek worden gegeven als incidentie groter dan bij placebo en worden geclassificeerd als zeer vaak (>1/10), vaak (>1/100, <1/10), of soms (>1/1000, <1/100).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen opgegeven in volgorde van afnemende ernst.

#### Gebruik van ropinirol bij ‘restless legs’ syndroom

In klinische studies naar ‘Restless Legs’ Syndroom was de meest voorkomende bijwerking misselijkheid (circa 30% van de patiënten). De bijwerkingen waren over het algemeen mild tot matig en werden voornamelijk ervaren bij de start van de behandeling of bij verhoging van de dosering, en maar weinig patiënten trokken zich uit klinisch onderzoek terug als gevolg van bijwerkingen.

Tabel 2 geeft een overzicht van de bijwerkingen gemeld voor ropinirol tijdens 12 weken durende klinische onderzoeken met een incidentie  $\geq 1,0\%$  ten opzichte van placebo, of die soms werden gemeld maar waarvan een relatie met ropinirol bekend was.

Tabel 2: Bijwerkingen gemeld tijdens 12 weken durend klinisch onderzoek naar ‘Restless Legs’ Syndroom (ropinirol n=309, placebo n=307)

<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Nervositeit
Soms	Verwarring
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Syncope, slaperigheid, duizeligheid (waaronder vertigo)
<i>Bloedvataandoeningen</i>	
Soms	Posturale hypotensie, hypotensie
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Braken, misselijkheid
Vaak	Buikpijn
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	Vermoeidheid

Hallucinaties werden soms gemeld bij de lange-termijn open label studies.

Gedurende de behandeling met ropinirol kan een paradoxale verergering van de klachten van ‘Restless Legs’ Syndroom die eerder optreden (toename van de klachten), en het opnieuw optreden van klachten in de vroege morgen (vroege ochtend rebound), worden waargenomen.

### **Behandeling van bijwerkingen**

Vermindering van de dosering moet worden overwogen als patiënten bijwerkingen van betekenis ervaren. Wanneer bijwerkingen afnemen, kan een geleidelijke verhoging van de dosering worden hervat. Medicatie tegen misselijkheid die niet centraal werkzaam is als dopamine agonist, zoals domperidon, kan indien nodig worden gebruikt.

### **Andere ervaring met ropinirol**

Ropinirol is ook geïndiceerd voor de behandeling van de Ziekte van Parkinson. Hieronder wordt een overzicht gegeven van bijwerkingen van ropinirol met een grotere incidentie dan placebo, bij patiënten met Parkinson bij doseringen ropinirol tot 24 mg/dag, als monotherapie of als add-on behandeling.

Tabel 3: Bijwerkingen gemeld in klinisch onderzoek naar de ziekte van Parkinson bij doseringen ropinirol tot 24 mg/dag

<i>Psychische stoornissen</i>	
Vaak	Hallucinaties, verwarring
Soms	Verhoogd libido
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Syncope, dyskinesie, slaperigheid
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Misselijkheid
Vaak	Braken, buikpijn, zuurbranden
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	Oedeem in de benen

### **Post Marketing Meldingen**

Bij de Ziekte van Parkinson is ropinirol geassocieerd met slaperigheid en is soms (>1/1.000, <1/100) geassocieerd met overmatige slaperigheid overdag alsmede met het optreden van plotselinge slaapaanvallen, bij ‘Restless Legs’ Syndroom is dit verschijnsel echter zeer zeldzaam (<1/10.000).

Na behandeling met ropinirol is soms (>1/1.000, <1/100) posturale hypotensie of hypotensie gemeld, die zelden ernstig van aard was.

Zeer zeldzame gevallen van leverreacties (<1/10.000), voornamelijk verhoging van leverenzymen, zijn gemeld.

### **4.9. Overdosering**

Verwacht wordt dat de symptomen van overdosering met ropinirol gerelateerd zijn aan de dopaminerge activiteit van ropinirol. Deze symptomen kunnen worden verlicht door een passende behandeling met dopamine-antagonisten, zoals neuroleptica of metoclopramide.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

## 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

**Farmacotherapeutische groep: dopamine-agonist, ATC-code: N04B C04.**

### Werkingsmechanisme

Ropinirol is een non-ergoline D2/D3 dopamine-agonist die de striatale dopamine receptoren stimuleert.

### Klinische werkzaamheid

Adartrel dient alleen te worden voorgeschreven aan patiënten met matig tot ernstig, idiopatische 'Restless Legs' Syndroom. Matig tot ernstig, idiopatische 'Restless Legs' Syndroom wordt typisch gezien bij patiënten die lijden aan slapeloosheid of een ernstig ongemak in de ledematen.

In de vier 12 weken durende werkzaamheidsstudies werden patiënten met 'Restless Legs' Syndroom gerandomiseerd naar ropinirol of placebo en werden de effecten op de scores op de IRLS schaal op week 12 vergeleken met baseline. De gemiddelde dosering ropinirol voor de matig tot ernstige patiënten was 2,0 mg/dag. In een gecombineerde analyse van patiënten met matig tot ernstig 'Restless Legs' Syndroom uit de vier 12 weekse studies, was het gecorrigeerde behandelingsverschil voor de verandering van baseline van de totale score op de IRLS schaal op week 12 Last Observation Carried Forward (LOCF) Intention to Treat populatie -4,0 punten (95% CI -5,6, -2,4,  $p < 0,0001$ ; gemiddelde IRLS punten op baseline en op week 12 LOFC: ropinirol 28,4 en 13,5; placebo 28,2 en 17,4).

Een placebogecontroleerd polysomnografie-onderzoek van 12 weken bij patiënten met 'Restless Legs' Syndroom onderzocht het effect van behandeling met ropinirol op de periodieke beenbewegingen tijdens de slaap. Er werd een statistisch significant verschil op de periodieke beenbewegingen tijdens de slaap tussen ropinirol en placebo vanaf de baseline tot week 12 gezien.

Hoewel er nog niet voldoende gegevens beschikbaar zijn om de werkzaamheid op lange termijn van ropinirol bij 'Restless Legs' Syndroom afdoende aan te kunnen tonen (zie rubriek 4.2), vertoonden patiënten die in een 36 weken durend onderzoek ropinirol bleven gebruiken significant minder terugval dan patiënten gerandomiseerd naar placebo (33% versus 58%,  $p = 0,0156$ ).

Een gecombineerde analyse van de gegevens van patiënten met matig tot ernstig 'Restless Legs' Syndroom uit de vier 12 weekse onderzoeken liet zien dat de patiënten die met ropinirol werden behandeld significante verbeteringen boven placebo rapporteerden op de Medical Outcome Study Sleep Scale (scores in de reeks van 0-100, met uitzondering van hoeveelheid slaap). De gecorrigeerde behandelingsverschillen tussen ropinirol en placebo waren: verstoring van de slaap (-15,2, 95% CI -19,37, -10,94;  $p < 0,0001$ ), hoeveelheid slaap (0,7 uur, 95% CI 0,49, 0,94;  $p < 0,0001$ ), geschiktheid van de slaap (18,6, 95% CI 13,77, 23,45;  $p < 0,0001$ ) en slaperigheid overdag (-7,5, 95% CI -10,86, -4,23;  $p < 0,0001$ ).

Een rebound verschijnsel volgend op het staken van de behandeling met ropinirol kan niet worden uitgesloten. Hoewel in klinisch onderzoek de gemiddelde totale IRLS scores 7-10 dagen na het staken van de behandeling bij de met ropinirol behandelde patiënten hoger waren dan bij de met placebo behandelde patiënten, kwam de ernst van de symptomen na het staken van de behandeling meestal niet boven de beoordeling van de met ropinirol behandelde patiënten op baseline.

De meeste patiënten in het klinisch onderzoek waren van Kaukasische oorsprong.

## 5.2. Farmacokinetische gegevens

## **Absorptie**

De biologische beschikbaarheid van ropinirol is ongeveer 50% (36% tot 57%), waarbij de  $C_{max}$  gemiddeld 1,5 uur na dosering wordt bereikt. In aanwezigheid van voedsel wordt de  $C_{max}$  met ongeveer 2,6 uur vertraagd en de piekplasmaspiegel met 25% verlaagd, zonder effect op de biologisch beschikbare hoeveelheid. De biologische beschikbaarheid van ropinirol verschilt sterk tussen individuen.

## **Distributie**

De plasma-eiwitbinding van ropinirol is niet groot (<40%) en heeft geen effect op de distributie, die zeer uitgebreid is (verdelingsvolume in de orde van grootte van 7 l/kg).

## **Metabolisme**

Ropinirol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door iso-enzym CYP 1A2 van cytochroom P450. Geen van de vele gevormde metabolieten is betrokken bij de resulterende activiteit van het product en de belangrijkste metaboliet is in proefdiermodellen die dopaminerge werking bestuderen 100 maal minder krachtig dan ropinirol.

## **Eliminatie**

Onveranderd ropinirol en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren. De eliminatiehalfwaardetijd van ropinirol is gemiddeld 6 uur.

## **Lineariteit**

De farmacokinetiek van ropinirol is lineair ( $C_{max}$  en AUC) binnen het therapeutisch bereik tussen 0,25 mg en 4 mg, na zowel enkelvoudige als herhaalde dosering.

## **Populatiegerelateerde kenmerken**

Bij patiënten ouder dan 65 jaar is een vermindering van de systemische klaring van ropinirol met ongeveer 30% mogelijk.

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen de 30 en 50 ml/min), is geen verandering in de farmacokinetiek van ropinirol waargenomen. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met ernstige nierinsufficiëntie.

## **5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

Toxicologie: Het toxicologisch profiel wordt voornamelijk bepaald door de farmacologische activiteit van het geneesmiddel: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, afname van de bloeddruk en hartslag, ptosis en speekselvloed. Alleen bij albinoratten werd retinale degeneratie gezien in een lange termijnstudie met hoge dosering (50 mg/kg), vermoedelijk samenhangend met een verhoogde blootstelling aan licht.

Genotoxiciteit: Genotoxiciteit werd niet waargenomen in de standaard batterij van *in vitro* en *in vivo* testen.

Carcinogeniteit: Uit twee jaar durend onderzoek dat bij muizen en ratten in doseringen tot 50 mg/kg werd uitgevoerd, volgde geen bewijs voor enig carcinogeen effect bij de muis. Bij de rat waren de enige aan het geneesmiddel gerelateerde schadelijke effecten hyperplasie van Leydigcellen en testiculaire adenoom, hetgeen volgt uit het hypoprolactinemie-effect van ropinirol. Deze effecten worden beschouwd als een species specifiek verschijnsel en vormen geen risico met betrekking tot het klinisch gebruik van ropinirol.



Reproductietoxiciteit: Toediening van ropinirol aan zwangere ratten van voor de moeder toxische doseringen leidde tot een afgenomen foetaal lichaamsgewicht bij 60 mg/kg (ongeveer 15 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens), verhoogde foetale sterfte bij 90 mg/kg (ongeveer 25 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens) en misvorming van de vingers bij 150 mg/kg (ongeveer 40 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens). Er waren geen teratogene effecten bij de rat bij 120 mg/kg (ongeveer 30 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens) en geen aanwijzing op een effect op de ontwikkeling bij het konijn.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

#### **Tabletkernen**

Lactosemonohydraat  
microkristallijne cellulose  
croscarmellosenatrium  
magnesiumstearaat.

#### **Filmomhulling**

Hypromellose  
macrogol 400  
titaandioxide (E171)  
geel ijzeroxide (E172)  
rood ijzeroxide (E172).

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3. Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 25 °C.  
Bewaren in de originele verpakking.

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PCTFE/Aluminium blisterverpakking van 28 of 84 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen speciale vereisten.

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
France  
tel.: +33 1 39 178000  
[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal aan te vullen]

**9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

{DD maand JJJ}  
[nationaal aan te vullen]

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING**

{MM/JJJ}  
[nationaal aan te vullen]

## **B. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**KARTONNEN OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Adartrel 0,25 filmomhulde tabletten  
Ropinirol

**2. GEHALTE AAN Werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en)**

Elke tablet bevat 0,25 mg ropinirol (als hydrochloride)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Dit product bevat lactose.  
Zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

2 filmomhulde tabletten  
12 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

exp {MM YYYY}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaren in de originele verpakking.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Niet van toepassing.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal aan te vullen]

**13. PARTIJNUMMER**

[nationaal aan te vullen]

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal aan te vullen]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

[nationaal aan te vullen]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Adartrel 0,25 filmomhulde tabletten  
Ropinirol

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline

[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

exp {MM YYYY}

**4. PARTIJNUMMER**

lot {XXXXXX}

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**KARTONNEN OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Adartrel 0,5 filmomhulde tabletten  
Ropinirol

**2. GEHALTE AAN Werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en)**

Elke tablet bevat 0,5 mg ropinirol (als hydrochloride)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Dit product bevat lactose.  
Zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

exp {MM YYYY}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet bewaren boven 25 °C.  
Bewaren in de originele verpakking.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Niet van toepassing.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline

[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal aan te vullen]

**13. PARTIJNUMMER**

[nationaal aan te vullen]

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal aan te vullen]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

[nationaal aan te vullen]



**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Adartrel 0,5 filmomhulde tabletten  
Ropinirol

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline

[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

exp {MM YYYY}

**4. PARTIJNUMMER**

lot {XXXXXX}

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**KARTONNEN OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Adartrel 1 filmomhulde tabletten  
Ropinirol

**2. GEHALTE AAN Werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en)**

Elke tablet bevat 1 mg ropinirol (als hydrochloride)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Dit product bevat lactose.  
Zie ingesloten bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor het gebruik de ingesloten bijsluiter lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

exp {MM YYYY}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaren in de originele verpakking.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Niet van toepassing.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal aan te vullen]

**13. PARTIJNUMMER**

[nationaal aan te vullen]

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal aan te vullen]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

[nationaal aan te vullen]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Adartrel 1 filmomhulde tabletten  
Ropinirol

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline

[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

exp {MM YYYY}

**4. PARTIJNUMMER**

lot {XXXXXX}

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**

**KARTONNEN OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Adartrel 2 filmomhulde tabletten  
Ropinirol

**2. GEHALTE AAN Werkza(a)m(e) bestandde(e)l(en)**

Elke tablet bevat 2 mg ropinirol (als hydrochloride)

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Dit product bevat lactose.  
Zie ingesloten bijsluiters voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

28 filmomhulde tabletten  
84 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor het gebruik de ingesloten bijsluiters lezen.  
Oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Houd het geneesmiddel buiten het bereik en het zicht van kinderen.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

Uitsluitend gebruiken zoals aangegeven door uw arts.

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

exp {MM YYYY}

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Niet bewaren boven 25 °C.

Bewaren in de originele verpakking.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEbruIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Niet van toepassing.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal aan te vullen]

**13. PARTIJNUMMER**

[nationaal aan te vullen]

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal aan te vullen]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

[nationaal aan te vullen]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKINGEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Adartrel 1 filmomhulde tabletten  
Ropinirol

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Laboratoire GlaxoSmithKline

[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

exp {MM YYYY}

**4. PARTIJNUMMER**

lot {XXXXXX}

**5. OVERIGE**

## **C. BIJSLUITER**



## **BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER**

### **ADARTREL 0,25 mg filmomhulde tabletten Ropinirol (als hydrochloride)**

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**In deze bijsluiter:**

1. Wat is ADARTREL en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u ADARTREL inneemt
3. Hoe wordt ADARTREL gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u ADARTREL
6. Aanvullende informatie

#### **1. WAT IS ADARTREL EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

ADARTREL behoort tot een groep geneesmiddelen die dopamineagonisten genoemd worden. Dopamineagonisten werken als een natuurlijk voorkomende chemische stof in uw hersenen die dopamine genoemd wordt.

ADARTREL wordt gebruikt voor de behandeling van symptomen van matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom. Kenmerkend voor patiënten die lijden aan matig tot ernstig Restless Legs Syndroom is dat zij problemen hebben met slapen of een ernstig onaangenaam gevoel in hun benen of armen ervaren.

Restless Legs Syndroom is een aandoening die gekenmerkt wordt door een onbedwingbare drang om de benen en soms de armen te bewegen, meestal vergezeld gaand van een onaangenaam gevoel, zoals tintelen, branden of prikken. Deze klachten treden op tijdens perioden van rust of inactiviteit zoals zitten of liggen, met name in bed, en zijn 's nachts of 's avonds het ergst. Meestal wordt alleen verlichting verkregen door rond te lopen of de ledematen waarin men klachten heeft te bewegen, wat vaak leidt tot slaapproblemen.

ADARTREL verlicht het onaangename gevoel en vermindert de drang om de ledematen te bewegen die 's nachts de slaap verstoort.

#### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ADARTREL INNEEMT**

**Neem ADARTREL niet in:**

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor één van de andere bestanddelen van ADARTREL
- wanneer u een ernstige leveraandoening heeft
- wanneer u een ernstige nieraandoening heeft

Als u hier niet zeker over bent, moet u dit met uw arts bespreken.

**Wees extra voorzichtig met ADARTREL:**

Vertel het uw arts voordat u met het gebruik van dit geneesmiddel begint als u:

- zwanger bent of denkt dat u zwanger bent
- borstvoeding geeft
- lijdt aan een intolerantie voor bepaalde suikers (bijv. lactose)
- een leveraandoening heeft
- een ernstige hartaandoening heeft
- een ernstig psychisch probleem heeft

In deze situaties moet uw arts de behandeling goed controleren.

Gedurende de behandeling met ADARTREL moet u extra voorzichtig zijn als u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Als u last heeft van extreme slaperigheid of plotseling in slaap valt zonder dat u zich duidelijk slaperig voelt, moet u geen voertuig besturen of een machine bedienen en moet u contact opnemen met uw arts.

Als uw klachten tijdens de behandeling verergeren, eerder op de dag beginnen of na minder tijd in rust, of als u last krijgt in andere delen van uw lichaam, zoals uw armen, moet u uw arts raadplegen. Hij kan dan eventueel de dosering ADARTREL die u gebruikt aanpassen.

**Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen:**

Vertel het uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt, inclusief geneesmiddelen die u zonder recept heeft gekregen. De werkzaamheid van ADARTREL kan door andere geneesmiddelen versterkt of verzwakt worden en omgekeerd. Deze geneesmiddelen zijn onder andere:

- ciprofloxacine (een antibioticum)
- enoxacin (een antibioticum)
- fluvoxamine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om depressie te behandelen)
- theofylline (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om astma te behandelen)
- hormoonvervangings therapie (ook HVT genoemd)
- antipsychotica en andere geneesmiddelen die dopamine in de hersenen blokkeren (bijv. sulpiride of metoclopramide)

Informeer uw arts wanneer:

- u al andere geneesmiddelen gebruikt voor Restless Legs Syndroom.
- u tijdens het gebruik van ADARTREL bent gestopt of begonnen met roken. Het is mogelijk dat uw arts uw dosering moet aanpassen.
- u ADARTREL gebruikt en uw arts u een ander geneesmiddel gaat voorschrijven.

**Gebruik van ADARTREL met voedsel en drank**

Inname van ADARTREL met voedsel kan de kans dat u misselijk wordt of moet overgeven verkleinen.

**Zwangerschap**

Het gebruik van ADARTREL tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen. ADARTREL mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt wanneer uw arts het voordeel voor u en het mogelijke risico op schade aan uw ongeboren kind heeft overwogen. Vertel uw arts onmiddellijk wanneer u denkt dat u zwanger bent of wanneer u van plan bent zwanger te worden. Uw arts zal u dan aanraden met dit geneesmiddel te stoppen.

**Borstvoeding**

ADARTREL dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, omdat de melkproductie beïnvloed kan worden. Vertel uw arts onmiddellijk wanneer u borstvoeding geeft of

van plan bent borstvoeding te gaan geven. Uw arts zal u dan aanraden met dit geneesmiddel te stoppen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines:**

Dit geneesmiddel heeft gewoonlijk geen ongunstige invloed op de normale activiteiten van mensen. ADARTREL kan echter extreme slaperigheid (sommolentie) en plotseling in slaap vallen veroorzaken. Als u aan een van deze bijwerkingen lijdt, moet u niet rijden of uzelf in een situatie plaatsen, waarin u door slaperigheid of in slaap vallen risico loopt op ernstig letsel of overlijden (bijvoorbeeld bij het gebruik van machines), totdat deze symptomen niet meer optreden.

### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van ADARTREL**

Patiënten met een intolerantie voor lactose moeten weten dat elk ADARTREL tablet een geringe hoeveelheid lactose bevat. Als uw arts u verteld heeft dat u lijdt aan intolerantie voor bepaalde suikers, moet u contact met uw arts opnemen voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Kinderen**

Het gebruik van ADARTREL bij kinderen met Restless Legs Syndroom is niet bestudeerd en daarom wordt ADARTREL gewoonlijk niet voorgeschreven aan patiënten beneden de leeftijd van 18 jaar.

## **3. HOE WORDT ADARTREL GEBRUIKT**

Volg bij inname van ADARTREL nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Neem ADARTREL eenmaal daags oraal in, elke dag op ongeveer dezelfde tijd. ADARTREL wordt meestal vlak voor het naar bed gaan ingenomen, maar kan tot maximaal 3 uur voor het naar bed gaan worden ingenomen.

Slik de ADARTREL tablet(ten) heel door met water. U kunt ADARTREL met of zonder voedsel innemen. ADARTREL met voedsel innemen kan het optreden van misselijkheid, een mogelijke bijwerking van ADARTREL, verminderen. De tablet(ten) niet kauwen.

De exacte dosering ADARTREL die men gebruikt kan verschillend zijn. Uw arts beslist welke dosering u dagelijks nodig heeft en u moet zich houden aan de instructies van uw arts. Als u ADARTREL voor het eerst gebruikt, wordt de dosering die u gebruikt geleidelijk verhoogd.

De begin dosering is eenmaal daags 0,25 mg. Na twee dagen zal uw arts uw dosering waarschijnlijk verhogen tot eenmaal daags 0,5 mg voor de rest van de eerste week van de behandeling. Daarna kan uw arts uw dosering elke week met 0,5 mg per week verhogen gedurende drie weken, tot een dosering van 2 mg per dag. Bij sommige patiënten met onvoldoende verbetering kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 4 mg per dag. Na drie maanden behandeling met ADARTREL kan uw arts uw dosering aanpassen of uw behandeling staken, afhankelijk van uw symptomen en van hoe u zich voelt.

Vergeet niet uw geneesmiddel in te nemen. Als u het moeilijk vindt te onthouden wanneer u uw geneesmiddel moet innemen, kunt u uw apotheker om tips vragen.

U moet doorgaan met het gebruiken van uw geneesmiddel, zelfs als u zich niet beter voelt, want het kan een aantal weken duren voordat u baat bij uw geneesmiddel heeft. Als u de indruk heeft dat het effect van ADARTREL te sterk of te zwak is, overleg dan met uw arts of apotheker. Neem niet meer tabletten dan uw arts heeft geadviseerd.

### **Wat u moet doen als u meer van ADARTREL heeft ingenomen dan u zou mogen:**

Iemand die een overdosering heeft ingenomen kan de volgende klachten krijgen: misselijkheid of braken, duizeligheid (of het gevoel dat men ronddraait), sufheid, vermoeidheid (geestelijke of

lichamelijke vermoeidheid), maagpijn, flauwvallen of nervositeit. Als u meer ADARTREL heeft ingenomen dan u zou mogen of als iemand anders uw geneesmiddel heeft gebruikt, moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen. Laat hem de verpakking zien.

**Wat u moet doen wanneer u bent vergeten ADARTREL in te nemen:**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis ADARTREL in te halen.

Als u zich alsnog herinnert dat u uw ADARTREL in moet nemen, moet u uw volgende dosis ADARTREL op de gebruikelijke tijd innemen. Als u meer dan een paar dagen vergeten bent ADARTREL in te nemen, vraag dan uw arts om advies over het opnieuw beginnen met ADARTREL.

**Als u stopt met gebruik van ADARTREL**

Neem contact op met uw arts als uw symptomen verslechteren nadat u gestopt bent met de behandeling met ADARTREL.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

#### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan ADARTREL bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. Vertel het uw arts als u bijwerkingen opmerkt en u zich daarover ongerust maakt. De vaker voorkomende bijwerkingen van ADARTREL kunnen optreden wanneer sommige patiënten hun behandeling beginnen en/of wanneer de dosering wordt verhoogd. De bijwerkingen zijn in het algemeen mild en kunnen verminderen nadat u het geneesmiddel enige tijd hebt gebruikt.

De meest vaak voorkomende bijwerkingen zijn:

- misselijkheid of braken
- duizeligheid (of het gevoel dat men ronddraait)
- sufheid
- vermoeidheid (geestelijke of lichamelijke vermoeidheid)
- maagpijn
- flauwvallen
- nervositeit

Bijwerkingen die soms optreden zijn een gevoel van verwardheid en het ervaren van hallucinaties. Ook komt het soms voor dat ADARTREL de bloeddruk verlaagt, wat ertoe kan leiden dat u zich duizelig voelt of het gevoel hebt dat u gaat flauwvallen, vooral als u opstaat vanuit een zittende of liggende positie.

Tijdens de behandeling met ADARTREL kunt u een ongebruikelijke verergering van symptomen ervaren (bijv. de symptomen verslechteren, beginnen eerder op de dag of na minder tijd rust of u krijgt last van andere delen van uw lichaam, zoals uw armen). Als dat gebeurt, moet u uw arts raadplegen.

Als uw symptomen verergeren nadat u gestopt bent met de behandeling met ADARTREL, moet u uw arts raadplegen.

Zeer zelden zijn gevallen van verandering in de leverfunctie (afwijkingen gevonden bij bloedonderzoek) gemeld.

ADARTREL kan overmatige slaperigheid overdag (overmatige sufheid) veroorzaken en in zeer zeldzame gevallen kan de patiënt plotseling in slaap vallen zonder dat hij zich duidelijk slaperig voelde.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt, of wanneer er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, informeer dan zo snel mogelijk uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U ADARTREL

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gebruik ADARTREL niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos.

Niet bewaren boven 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Geneesmiddelen mogen niet weggegooid worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat ADARTREL:

- Het werkzame bestanddeel is ropinirol (als hydrochloride)

- De andere bestanddelen zijn:

Tabletkern: lactosemonohydraat, microkristallijn cellulose, croscarmellose natrium, magnesiumstearaat

Filmomhulling: hypromellose, macrogol 400, polysorbaat 80 (E433), titaandioxide (E171).

### Hoe ziet ADARTREL er uit en de inhoud van de verpakking

Dit geneesmiddel wordt geleverd als ovale, witte filmomhulde tabletten met de markering "GS" aan de ene kant en "MLE" aan de andere. Elke verpakking bevat 2 of 12 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen verkrijgbaar zijn.

### Registratiehouder en fabrikant

Registratiehouder: Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, Route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
Frankrijk  
tel.: +33 1 39 178000

[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

Fabrikant: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,  
Manor Royal, Crawley,  
West Sussex RH10 9QJ, Verenigd Koninkrijk

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op:**

## **BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER**

### **ADARTREL 0,5 mg filmomhulde tabletten Ropinirol (als hydrochloride)**

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**In deze bijsluiter:**

1. Wat is ADARTREL en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u ADARTREL inneemt
3. Hoe wordt ADARTREL gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u ADARTREL
6. Aanvullende informatie

#### **1. WAT IS ADARTREL EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

ADARTREL behoort tot een groep geneesmiddelen die dopamineagonisten genoemd worden. Dopamineagonisten werken als een natuurlijk voorkomende chemische stof in uw hersenen die dopamine genoemd wordt.

ADARTREL wordt gebruikt voor de behandeling van symptomen van matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom. Kenmerkend voor patiënten die lijden aan matig tot ernstig Restless Legs Syndroom is dat zij problemen hebben met slapen of een ernstig onaangenaam gevoel in hun benen of armen ervaren.

Restless Legs Syndroom is een aandoening die gekenmerkt wordt door een onbedwingbare drang om de benen en soms de armen te bewegen, meestal vergezeld gaand van een onaangenaam gevoel, zoals tintelen, branden of prikken. Deze klachten treden op tijdens perioden van rust of inactiviteit zoals zitten of liggen, met name in bed, en zijn 's nachts of 's avonds het ergst. Meestal wordt alleen verlichting verkregen door rond te lopen of de ledematen waarin men klachten heeft te bewegen, wat vaak leidt tot slaapproblemen.

ADARTREL verlicht het onaangename gevoel en vermindert de drang om de ledematen te bewegen die 's nachts de slaap verstoort.

#### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ADARTREL INNEEMT**

**Neem ADARTREL niet in:**

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor één van de andere bestanddelen van ADARTREL
- wanneer u een ernstige leveraandoening heeft
- wanneer u een ernstige nieraandoening heeft

Als u hier niet zeker over bent, moet u dit met uw arts bespreken.

### **Wees extra voorzichtig met ADARTREL:**

Vertel het uw arts voordat u met het gebruik van dit geneesmiddel begint als u:

- zwanger bent of denkt dat u zwanger bent
- borstvoeding geeft
- lijdt aan een intolerantie voor bepaalde suikers (bijv. lactose)
- een leveraandoening heeft
- een ernstige hartaandoening heeft
- een ernstig psychisch probleem heeft

In deze situaties moet uw arts de behandeling goed controleren.

Gedurende de behandeling met ADARTREL moet u extra voorzichtig zijn als u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Als u last heeft van extreme slaperigheid of plotseling in slaap valt zonder dat u zich duidelijk slaperig voelt, moet u geen voertuig besturen of een machine bedienen en moet u contact opnemen met uw arts.

Als uw klachten tijdens de behandeling verergeren, eerder op de dag beginnen of na minder tijd in rust, of als u last krijgt in andere delen van uw lichaam, zoals uw armen, moet u uw arts raadplegen. Hij kan dan eventueel de dosering ADARTREL die u gebruikt aanpassen.

### **Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen:**

Vertel het uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt, inclusief geneesmiddelen die u zonder recept heeft gekregen. De werkzaamheid van ADARTREL kan door andere geneesmiddelen versterkt of verzwakt worden en omgekeerd. Deze geneesmiddelen zijn onder andere:

- ciprofloxacine (een antibioticum)
- enoxacin (een antibioticum)
- fluvoxamine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om depressie te behandelen)
- theofylline (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om astma te behandelen)
- hormoonvervangings therapie (ook HVT genoemd)
- antipsychotica en andere geneesmiddelen die dopamine in de hersenen blokkeren (bijv. sulpiride of metoclopramide)

Informeer uw arts wanneer:

- u al andere geneesmiddelen gebruikt voor Restless Legs Syndroom.
- u tijdens het gebruik van ADARTREL bent gestopt of begonnen met roken. Het is mogelijk dat uw arts uw dosering moet aanpassen.
- u ADARTREL gebruikt en uw arts u een ander geneesmiddel gaat voorschrijven.

### **Gebruik van ADARTREL met voedsel en drank**

Inname van ADARTREL met voedsel kan de kans dat u misselijk wordt of moet overgeven verkleinen.

### **Zwangerschap**

Het gebruik van ADARTREL tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen. ADARTREL mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt wanneer uw arts het voordeel voor u en het mogelijke risico op schade aan uw ongeboren kind heeft overwogen. Vertel uw arts onmiddellijk wanneer u denkt dat u zwanger bent of wanneer u van plan bent zwanger te worden. Uw arts zal u dan aanraden met dit geneesmiddel te stoppen.

### **Borstvoeding**

ADARTREL dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, omdat de melkproductie beïnvloed kan worden. Vertel uw arts onmiddellijk wanneer u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te gaan geven. Uw arts zal u dan aanraden met dit geneesmiddel te stoppen.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines:**

Dit geneesmiddel heeft gewoonlijk geen ongunstige invloed op de normale activiteiten van mensen. ADARTREL kan echter extreme slaperigheid (sommolentie) en plotseling in slaap vallen veroorzaken. Als u aan een van deze bijwerkingen lijdt, moet u niet rijden of uzelf in een situatie plaatsen, waarin u door slaperigheid of in slaap vallen risico loopt op ernstig letsel of overlijden (bijvoorbeeld bij het gebruik van machines), totdat deze symptomen niet meer optreden.

**Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van ADARTREL**

Patiënten met een intolerantie voor lactose moeten weten dat elk ADARTREL tablet een geringe hoeveelheid lactose bevat. Als uw arts u verteld heeft dat u lijdt aan intolerantie voor bepaalde suikers, moet u contact met uw arts opnemen voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

**Kinderen**

Het gebruik van ADARTREL bij kinderen met Restless Legs Syndroom is niet bestudeerd en daarom wordt ADARTREL gewoonlijk niet voorgeschreven aan patiënten beneden de leeftijd van 18 jaar.

**3. HOE WORDT ADARTREL GEBRUIKT**

Volg bij inname van ADARTREL nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Neem ADARTREL eenmaal daags oraal in, elke dag op ongeveer dezelfde tijd. ADARTREL wordt meestal vlak voor het naar bed gaan ingenomen, maar kan tot maximaal 3 uur voor het naar bed gaan worden ingenomen.

Slik de ADARTREL tablet(ten) heel door met water. U kunt ADARTREL met of zonder voedsel innemen. ADARTREL met voedsel innemen kan het optreden van misselijkheid, een mogelijke bijwerking van ADARTREL, verminderen. De tablet(ten) niet kauwen.

De exacte dosering ADARTREL die men gebruikt kan verschillend zijn. Uw arts beslist welke dosering u dagelijks nodig heeft en u moet zich houden aan de instructies van uw arts. Als u ADARTREL voor het eerst gebruikt, wordt de dosering die u gebruikt geleidelijk verhoogd.

De begindosering is eenmaal daags 0,25 mg. Na twee dagen zal uw arts uw dosering waarschijnlijk verhogen tot eenmaal daags 0,5 mg voor de rest van de eerste week van de behandeling. Daarna kan uw arts uw dosering elke week met 0,5 mg per week verhogen gedurende drie weken, tot een dosering van 2 mg per dag. Bij sommige patiënten met onvoldoende verbetering kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 4 mg per dag. Na drie maanden behandeling met ADARTREL kan uw arts uw dosering aanpassen of uw behandeling staken, afhankelijk van uw symptomen en van hoe u zich voelt.

Vergeet niet uw geneesmiddel in te nemen. Als u het moeilijk vindt te onthouden wanneer u uw geneesmiddel moet innemen, kunt u uw apotheker om tips vragen.

U moet doorgaan met het gebruiken van uw geneesmiddel, zelfs als u zich niet beter voelt, want het kan een aantal weken duren voordat u baat bij uw geneesmiddel heeft. Als u de indruk heeft dat het effect van ADARTREL te sterk of te zwak is, overleg dan met uw arts of apotheker. Neem niet meer tabletten dan uw arts heeft geadviseerd.

**Wat u moet doen als u meer van ADARTREL heeft ingenomen dan u zou mogen:**

Iemand die een overdosering heeft ingenomen kan de volgende klachten krijgen: misselijkheid of braken, duizeligheid (of het gevoel dat men ronddraait), sufheid, vermoeidheid (geestelijke of lichamelijke vermoeidheid), maagpijn, flauwvallen of nervositeit. Als u meer ADARTREL heeft



ingenomen dan u zou mogen of als iemand anders uw geneesmiddel heeft gebruikt, moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen. Laat hem de verpakking zien.

**Wat u moet doen wanneer u bent vergeten ADARTREL in te nemen:**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis ADARTREL in te halen.

Als u zich alsnog herinnert dat u uw ADARTREL in moet nemen, moet u uw volgende dosis ADARTREL op de gebruikelijke tijd innemen. Als u meer dan een paar dagen vergeten bent ADARTREL in te nemen, vraag dan uw arts om advies over het opnieuw beginnen met ADARTREL.

**Als u stopt met gebruik van ADARTREL**

Neem contact op met uw arts als uw symptomen verslechteren nadat u gestopt bent met de behandeling met ADARTREL.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

#### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan ADARTREL bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. Vertel het uw arts als u bijwerkingen opmerkt en u zich daarover ongerust maakt. De vaker voorkomende bijwerkingen van ADARTREL kunnen optreden wanneer sommige patiënten hun behandeling beginnen en/of wanneer de dosering wordt verhoogd. De bijwerkingen zijn in het algemeen mild en kunnen verminderen nadat u het geneesmiddel enige tijd hebt gebruikt.

De meest vaak voorkomende bijwerkingen zijn:

- misselijkheid of braken
- duizeligheid (of het gevoel dat men ronddraait)
- sufheid
- vermoeidheid (geestelijke of lichamelijke vermoeidheid)
- maagpijn
- flauwvallen
- nervositeit

Bijwerkingen die soms optreden zijn een gevoel van verwardheid en het ervaren van hallucinaties. Ook komt het soms voor dat ADARTREL de bloeddruk verlaagt, wat ertoe kan leiden dat u zich duizelig voelt of het gevoel hebt dat u gaat flauwvallen, vooral als u opstaat vanuit een zittende of liggende positie.

Tijdens de behandeling met ADARTREL kunt u een ongebruikelijke verergering van symptomen ervaren (bijv. de symptomen verslechteren, beginnen eerder op de dag of na minder tijd rust of u krijgt last van andere delen van uw lichaam, zoals uw armen). Als dat gebeurt, moet u uw arts raadplegen.

Als uw symptomen verergeren nadat u gestopt bent met de behandeling met ADARTREL, moet u uw arts raadplegen.

Zeer zelden zijn gevallen van verandering in de leverfunctie (afwijkingen gevonden bij bloedonderzoek) gemeld.

ADARTREL kan overmatige slaperigheid overdag (overmatige sufheid) veroorzaken en in zeer zeldzame gevallen kan de patiënt plotseling in slaap vallen zonder dat hij zich duidelijk slaperig voelde.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt, of wanneer er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, informeer dan zo snel mogelijk uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U ADARTREL

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gebruik ADARTREL niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos.

Niet bewaren boven 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Geneesmiddelen mogen niet weggegooid worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat ADARTREL:

- Het werkzame bestanddeel is ropinirol (als hydrochloride)

- De andere bestanddelen zijn:

Tabletkern: lactosemonohydraat, microkristallijn cellulose, croscarmellose natrium, magnesiumstearaat

Filmomhulling: hypromellose, macrogol 400, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), indigokarmijnaluminiumlak (E132).

### Hoe ziet ADARTREL er uit en de inhoud van de verpakking

Dit geneesmiddel wordt geleverd als ovale, gele filmomhulde tabletten met de markering "GS" aan de ene kant en "TES" aan de andere. Elke verpakking bevat 28 of 84 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen verkrijgbaar zijn.

### Registratiehouder en fabrikant

Registratiehouder: Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, Route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
Frankrijk  
tel.: +33 1 39 178000

[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

Fabrikant: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,  
Manor Royal, Crawley,  
West Sussex RH10 9QJ, Verenigd Koninkrijk

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op:**

## **BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER**

### **ADARTREL 1 mg filmomhulde tabletten Ropinirol (als hydrochloride)**

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**In deze bijsluiter:**

1. Wat is ADARTREL en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u ADARTREL inneemt
3. Hoe wordt ADARTREL gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u ADARTREL
6. Aanvullende informatie

#### **1. WAT IS ADARTREL EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

ADARTREL behoort tot een groep geneesmiddelen die dopamineagonisten genoemd worden. Dopamineagonisten werken als een natuurlijk voorkomende chemische stof in uw hersenen die dopamine genoemd wordt.

ADARTREL wordt gebruikt voor de behandeling van symptomen van matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom. Kenmerkend voor patiënten die lijden aan matig tot ernstig Restless Legs Syndroom is dat zij problemen hebben met slapen of een ernstig onaangenaam gevoel in hun benen of armen ervaren.

Restless Legs Syndroom is een aandoening die gekenmerkt wordt door een onbedwingbare drang om de benen en soms de armen te bewegen, meestal vergezeld gaand van een onaangenaam gevoel, zoals tintelen, branden of prikken. Deze klachten treden op tijdens perioden van rust of inactiviteit zoals zitten of liggen, met name in bed, en zijn 's nachts of 's avonds het ergst. Meestal wordt alleen verlichting verkregen door rond te lopen of de ledematen waarin men klachten heeft te bewegen, wat vaak leidt tot slaapproblemen.

ADARTREL verlicht het onaangename gevoel en vermindert de drang om de ledematen te bewegen die 's nachts de slaap verstoort.

#### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ADARTREL INNEEMT**

**Neem ADARTREL niet in:**

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor één van de andere bestanddelen van ADARTREL
- wanneer u een ernstige leveraandoening heeft
- wanneer u een ernstige nieraandoening heeft

Als u hier niet zeker over bent, moet u dit met uw arts bespreken.

**Wees extra voorzichtig met ADARTREL:**

Vertel het uw arts voordat u met het gebruik van dit geneesmiddel begint als u:

- zwanger bent of denkt dat u zwanger bent
- borstvoeding geeft
- lijdt aan een intolerantie voor bepaalde suikers (bijv. lactose)
- een leveraandoening heeft
- een ernstige hartaandoening heeft
- een ernstig psychisch probleem heeft

In deze situaties moet uw arts de behandeling goed controleren.

Gedurende de behandeling met ADARTREL moet u extra voorzichtig zijn als u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Als u last heeft van extreme slaperigheid of plotseling in slaap valt zonder dat u zich duidelijk slaperig voelt, moet u geen voertuig besturen of een machine bedienen en moet u contact opnemen met uw arts.

Als uw klachten tijdens de behandeling verergeren, eerder op de dag beginnen of na minder tijd in rust, of als u last krijgt in andere delen van uw lichaam, zoals uw armen, moet u uw arts raadplegen. Hij kan dan eventueel de dosering ADARTREL die u gebruikt aanpassen.

**Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen:**

Vertel het uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt, inclusief geneesmiddelen die u zonder recept heeft gekregen. De werkzaamheid van ADARTREL kan door andere geneesmiddelen versterkt of verzwakt worden en omgekeerd. Deze geneesmiddelen zijn onder andere:

- ciprofloxacine (een antibioticum)
- enoxacin (een antibioticum)
- fluvoxamine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om depressie te behandelen)
- theofylline (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om astma te behandelen)
- hormoonvervangings therapie (ook HVT genoemd)
- antipsychotica en andere geneesmiddelen die dopamine in de hersenen blokkeren (bijv. sulpiride of metoclopramide)

Informeer uw arts wanneer:

- u al andere geneesmiddelen gebruikt voor Restless Legs Syndroom.
- u tijdens het gebruik van ADARTREL bent gestopt of begonnen met roken. Het is mogelijk dat uw arts uw dosering moet aanpassen.
- u ADARTREL gebruikt en uw arts u een ander geneesmiddel gaat voorschrijven.

**Gebruik van ADARTREL met voedsel en drank**

Inname van ADARTREL met voedsel kan de kans dat u misselijk wordt of moet overgeven verkleinen.

**Zwangerschap**

Het gebruik van ADARTREL tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen. ADARTREL mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt wanneer uw arts het voordeel voor u en het mogelijke risico op schade aan uw ongeboren kind heeft overwogen. Vertel uw arts onmiddellijk wanneer u denkt dat u zwanger bent of wanneer u van plan bent zwanger te worden. Uw arts zal u dan aanraden met dit geneesmiddel te stoppen.

**Borstvoeding**

ADARTREL dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, omdat de melkproductie beïnvloed kan worden. Vertel uw arts onmiddellijk wanneer u borstvoeding geeft of van plan bent borstvoeding te gaan geven. Uw arts zal u dan aanraden met dit geneesmiddel te stoppen.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines:**

Dit geneesmiddel heeft gewoonlijk geen ongunstige invloed op de normale activiteiten van mensen. ADARTREL kan echter extreme slaperigheid (sommolentie) en plotseling in slaap vallen veroorzaken. Als u aan een van deze bijwerkingen lijdt, moet u niet rijden of uzelf in een situatie plaatsen, waarin u door slaperigheid of in slaap vallen risico loopt op ernstig letsel of overlijden (bijvoorbeeld bij het gebruik van machines), totdat deze symptomen niet meer optreden.

**Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van ADARTREL**

Patiënten met een intolerantie voor lactose moeten weten dat elk ADARTREL tablet een geringe hoeveelheid lactose bevat. Als uw arts u verteld heeft dat u lijdt aan intolerantie voor bepaalde suikers, moet u contact met uw arts opnemen voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

**Kinderen**

Het gebruik van ADARTREL bij kinderen met Restless Legs Syndroom is niet bestudeerd en daarom wordt ADARTREL gewoonlijk niet voorgeschreven aan patiënten beneden de leeftijd van 18 jaar.

**3. HOE WORDT ADARTREL GEBRUIKT**

Volg bij inname van ADARTREL nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Neem ADARTREL eenmaal daags oraal in, elke dag op ongeveer dezelfde tijd. ADARTREL wordt meestal vlak voor het naar bed gaan ingenomen, maar kan tot maximaal 3 uur voor het naar bed gaan worden ingenomen.

Slik de ADARTREL tablet(ten) heel door met water. U kunt ADARTREL met of zonder voedsel innemen. ADARTREL met voedsel innemen kan het optreden van misselijkheid, een mogelijke bijwerking van ADARTREL, verminderen. De tablet(ten) niet kauwen.

De exacte dosering ADARTREL die men gebruikt kan verschillend zijn. Uw arts beslist welke dosering u dagelijks nodig heeft en u moet zich houden aan de instructies van uw arts. Als u ADARTREL voor het eerst gebruikt, wordt de dosering die u gebruikt geleidelijk verhoogd.

De begindosering is eenmaal daags 0,25 mg. Na twee dagen zal uw arts uw dosering waarschijnlijk verhogen tot eenmaal daags 0,5 mg voor de rest van de eerste week van de behandeling. Daarna kan uw arts uw dosering elke week met 0,5 mg per week verhogen gedurende drie weken, tot een dosering van 2 mg per dag. Bij sommige patiënten met onvoldoende verbetering kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 4 mg per dag. Na drie maanden behandeling met ADARTREL kan uw arts uw dosering aanpassen of uw behandeling staken, afhankelijk van uw symptomen en van hoe u zich voelt.

Vergeet niet uw geneesmiddel in te nemen. Als u het moeilijk vindt te onthouden wanneer u uw geneesmiddel moet innemen, kunt u uw apotheker om tips vragen.

U moet doorgaan met het gebruiken van uw geneesmiddel, zelfs als u zich niet beter voelt, want het kan een aantal weken duren voordat u baat bij uw geneesmiddel heeft. Als u de indruk heeft dat het effect van ADARTREL te sterk of te zwak is, overleg dan met uw arts of apotheker. Neem niet meer tabletten dan uw arts heeft geadviseerd.

**Wat u moet doen als u meer van ADARTREL heeft ingenomen dan u zou mogen:**

Iemand die een overdosering heeft ingenomen kan de volgende klachten krijgen: misselijkheid of braken, duizeligheid (of het gevoel dat men ronddraait), sufheid, vermoeidheid (geestelijke of lichamelijke vermoeidheid), maagpijn, flauwvallen of nervositeit. Als u meer ADARTREL heeft ingenomen dan u zou mogen of als iemand anders uw geneesmiddel heeft gebruikt, moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen. Laat hem de verpakking zien.

**Wat u moet doen wanneer u bent vergeten ADARTREL in te nemen:**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis ADARTREL in te halen.

Als u zich alsnog herinnert dat u uw ADARTREL in moet nemen, moet u uw volgende dosis ADARTREL op de gebruikelijke tijd innemen. Als u meer dan een paar dagen vergeten bent ADARTREL in te nemen, vraag dan uw arts om advies over het opnieuw beginnen met ADARTREL.

**Als u stopt met gebruik van ADARTREL**

Neem contact op met uw arts als uw symptomen verslechteren nadat u gestopt bent met de behandeling met ADARTREL.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

**4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan ADARTREL bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. Vertel het uw arts als u bijwerkingen opmerkt en u zich daarover ongerust maakt. De vaker voorkomende bijwerkingen van ADARTREL kunnen optreden wanneer sommige patiënten hun behandeling beginnen en/of wanneer de dosering wordt verhoogd. De bijwerkingen zijn in het algemeen mild en kunnen verminderen nadat u het geneesmiddel enige tijd hebt gebruikt.

De meest vaak voorkomende bijwerkingen zijn:

- misselijkheid of braken
- duizeligheid (of het gevoel dat men ronddraait)
- sufheid
- vermoeidheid (geestelijke of lichamelijke vermoeidheid)
- maagpijn
- flauwvallen
- nervositeit

Bijwerkingen die soms optreden zijn een gevoel van verwardheid en het ervaren van hallucinaties. Ook komt het soms voor dat ADARTREL de bloeddruk verlaagt, wat ertoe kan leiden dat u zich duizelig voelt of het gevoel hebt dat u gaat flauwvallen, vooral als u opstaat vanuit een zittende of liggende positie.

Tijdens de behandeling met ADARTREL kunt u een ongebruikelijke verergering van symptomen ervaren (bijv. de symptomen verslechteren, beginnen eerder op de dag of na minder tijd rust of u krijgt last van andere delen van uw lichaam, zoals uw armen). Als dat gebeurt, moet u uw arts raadplegen.

Als uw symptomen verergeren nadat u gestopt bent met de behandeling met ADARTREL, moet u uw arts raadplegen.

Zeer zelden zijn gevallen van verandering in de leverfunctie (afwijkingen gevonden bij bloedonderzoek) gemeld.

ADARTREL kan overmatige slaperigheid overdag (overmatige sufheid) veroorzaken en in zeer zeldzame gevallen kan de patiënt plotseling in slaap vallen zonder dat hij zich duidelijk slaperig voelde.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt, of wanneer er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiters is vermeld, informeer dan zo snel mogelijk uw arts of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U ADARTREL

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gebruik ADARTREL niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos.

Niet bewaren boven 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Geneesmiddelen mogen niet weggegooid worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat ADARTREL:

- Het werkzame bestanddeel is ropinirol (als hydrochloride)

- De andere bestanddelen zijn:

Tabletkern: lactosemonohydraat, microkristallijn cellulose, croscarmellose-natrium, magnesiumstearaat

Filmomhulling: hypromellose, macrogol 400, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), indigokarmijnaluminiumlak (E132).

### Hoe ziet ADARTREL er uit en de inhoud van de verpakking

Dit geneesmiddel wordt geleverd als ovale, groene filmomhulde tabletten met de markering "GS" aan de ene kant en "SJG" aan de andere. Elke verpakking bevat 28 of 84 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen verkrijgbaar zijn.

### Registratiehouder en fabrikant

Registratiehouder: Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, Route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
Frankrijk  
tel.: +33 1 39 178000

[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

Fabrikant: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,  
Manor Royal, Crawley,  
West Sussex RH10 9QJ, Verenigd Koninkrijk

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op:**

## **BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER**

### **ADARTREL 2 mg filmomhulde tabletten Ropinirol (als hydrochloride)**

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

- Bewaar deze bijsluiter, het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

**In deze bijsluiter:**

1. Wat is ADARTREL en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u ADARTREL inneemt
3. Hoe wordt ADARTREL gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u ADARTREL
6. Aanvullende informatie

#### **1. WAT IS ADARTREL EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT**

ADARTREL behoort tot een groep geneesmiddelen die dopamineagonisten genoemd worden. Dopamineagonisten werken als een natuurlijk voorkomende chemische stof in uw hersenen die dopamine genoemd wordt.

ADARTREL wordt gebruikt voor de behandeling van symptomen van matig tot ernstig idiopathisch Restless Legs Syndroom. Kenmerkend voor patiënten die lijden aan matig tot ernstig Restless Legs Syndroom is dat zij problemen hebben met slapen of een ernstig onaangenaam gevoel in hun benen of armen ervaren.

Restless Legs Syndroom is een aandoening die gekenmerkt wordt door een onbedwingbare drang om de benen en soms de armen te bewegen, meestal vergezeld gaand van een onaangenaam gevoel, zoals tintelen, branden of prikken. Deze klachten treden op tijdens perioden van rust of inactiviteit zoals zitten of liggen, met name in bed, en zijn 's nachts of 's avonds het ergst. Meestal wordt alleen verlichting verkregen door rond te lopen of de ledematen waarin men klachten heeft te bewegen, wat vaak leidt tot slaapproblemen.

ADARTREL verlicht het onaangename gevoel en vermindert de drang om de ledematen te bewegen die 's nachts de slaap verstoort.

#### **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U ADARTREL INNEEMT**

**Neem ADARTREL niet in:**

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor het werkzame bestanddeel of voor één van de andere bestanddelen van ADARTREL
- wanneer u een ernstige leveraandoening heeft
- wanneer u een ernstige nieraandoening heeft



Als u hier niet zeker over bent, moet u dit met uw arts bespreken.

### **Wees extra voorzichtig met ADARTREL:**

Vertel het uw arts voordat u met het gebruik van dit geneesmiddel begint als u:

- zwanger bent of denkt dat u zwanger bent
- borstvoeding geeft
- lijdt aan een intolerantie voor bepaalde suikers (bijv. lactose)
- een leveraandoening heeft
- een ernstige hartaandoening heeft
- een ernstig psychisch probleem heeft

In deze situaties moet uw arts de behandeling goed controleren.

Gedurende de behandeling met ADARTREL moet u extra voorzichtig zijn als u een voertuig bestuurt of een machine bedient. Als u last heeft van extreme slaperigheid of plotseling in slaap valt zonder dat u zich duidelijk slaperig voelt, moet u geen voertuig besturen of een machine bedienen en moet u contact opnemen met uw arts.

Als uw klachten tijdens de behandeling verergeren, eerder op de dag beginnen of na minder tijd in rust, of als u last krijgt in andere delen van uw lichaam, zoals uw armen, moet u uw arts raadplegen. Hij kan dan eventueel de dosering ADARTREL die u gebruikt aanpassen.

### **Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen:**

Vertel het uw arts of apotheker wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt, inclusief geneesmiddelen die u zonder recept heeft gekregen. De werkzaamheid van ADARTREL kan door andere geneesmiddelen versterkt of verzwakt worden en omgekeerd. Deze geneesmiddelen zijn onder andere:

- ciprofloxacin (een antibioticum)
- enoxacin (een antibioticum)
- fluvoxamine (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om depressie te behandelen)
- theofylline (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om astma te behandelen)
- hormoonvervangings therapie (ook HVT genoemd)
- antipsychotica en andere geneesmiddelen die dopamine in de hersenen blokkeren (bijv. sulpiride of metoclopramide)

Informeer uw arts wanneer:

- u al andere geneesmiddelen gebruikt voor Restless Legs Syndroom.
- u tijdens het gebruik van ADARTREL bent gestopt of begonnen met roken. Het is mogelijk dat uw arts uw dosering moet aanpassen.
- u ADARTREL gebruikt en uw arts u een ander geneesmiddel gaat voorschrijven.

### **Gebruik van ADARTREL met voedsel en drank**

Inname van ADARTREL met voedsel kan de kans dat u misselijk wordt of moet overgeven verkleinen.

### **Zwangerschap**

Het gebruik van ADARTREL tijdens de zwangerschap wordt niet aanbevolen. ADARTREL mag tijdens de zwangerschap alleen worden gebruikt wanneer uw arts het voordeel voor u en het mogelijke risico op schade aan uw ongeboren kind heeft overwogen. Vertel uw arts onmiddellijk wanneer u denkt dat u zwanger bent of wanneer u van plan bent zwanger te worden. Uw arts zal u dan aanraden met dit geneesmiddel te stoppen.

### **Borstvoeding**

ADARTREL dient niet te worden gebruikt tijdens het geven van borstvoeding, omdat de melkproductie beïnvloed kan worden. Vertel uw arts onmiddellijk wanneer u borstvoeding geeft of

van plan bent borstvoeding te gaan geven. Uw arts zal u dan aanraden met dit geneesmiddel te stoppen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines:**

Dit geneesmiddel heeft gewoonlijk geen ongunstige invloed op de normale activiteiten van mensen. ADARTREL kan echter extreme slaperigheid (sommolentie) en plotseling in slaap vallen veroorzaken. Als u aan een van deze bijwerkingen lijdt, moet u niet rijden of uzelf in een situatie plaatsen, waarin u door slaperigheid of in slaap vallen risico loopt op ernstig letsel of overlijden (bijvoorbeeld bij het gebruik van machines), totdat deze symptomen niet meer optreden.

### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van ADARTREL**

Patiënten met een intolerantie voor lactose moeten weten dat elk ADARTREL tablet een geringe hoeveelheid lactose bevat. Als uw arts u verteld heeft dat u lijdt aan intolerantie voor bepaalde suikers, moet u contact met uw arts opnemen voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Kinderen**

Het gebruik van ADARTREL bij kinderen met Restless Legs Syndroom is niet bestudeerd en daarom wordt ADARTREL gewoonlijk niet voorgeschreven aan patiënten beneden de leeftijd van 18 jaar.

## **3. HOE WORDT ADARTREL GEBRUIKT**

Volg bij inname van ADARTREL nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

Neem ADARTREL eenmaal daags oraal in, elke dag op ongeveer dezelfde tijd. ADARTREL wordt meestal vlak voor het naar bed gaan ingenomen, maar kan tot maximaal 3 uur voor het naar bed gaan worden ingenomen.

Slik de ADARTREL tablet(ten) heel door met water. U kunt ADARTREL met of zonder voedsel innemen. ADARTREL met voedsel innemen kan het optreden van misselijkheid, een mogelijke bijwerking van ADARTREL, verminderen. De tablet(ten) niet kauwen.

De exacte dosering ADARTREL die men gebruikt kan verschillend zijn. Uw arts beslist welke dosering u dagelijks nodig heeft en u moet zich houden aan de instructies van uw arts. Als u ADARTREL voor het eerst gebruikt, wordt de dosering die u gebruikt geleidelijk verhoogd.

De begindosering is eenmaal daags 0,25 mg. Na twee dagen zal uw arts uw dosering waarschijnlijk verhogen tot eenmaal daags 0,5 mg voor de rest van de eerste week van de behandeling. Daarna kan uw arts uw dosering elke week met 0,5 mg per week verhogen gedurende drie weken, tot een dosering van 2 mg per dag. Bij sommige patiënten met onvoldoende verbetering kan de dosering geleidelijk worden verhoogd tot maximaal 4 mg per dag. Na drie maanden behandeling met ADARTREL kan uw arts uw dosering aanpassen of uw behandeling staken, afhankelijk van uw symptomen en van hoe u zich voelt.

Vergeet niet uw geneesmiddel in te nemen. Als u het moeilijk vindt te onthouden wanneer u uw geneesmiddel moet innemen, kunt u uw apotheker om tips vragen.

U moet doorgaan met het gebruiken van uw geneesmiddel, zelfs als u zich niet beter voelt, want het kan een aantal weken duren voordat u baat bij uw geneesmiddel heeft. Als u de indruk heeft dat het effect van ADARTREL te sterk of te zwak is, overleg dan met uw arts of apotheker. Neem niet meer tabletten dan uw arts heeft geadviseerd.

### **Wat u moet doen als u meer van ADARTREL heeft ingenomen dan u zou mogen:**

Iemand die een overdosering heeft ingenomen kan de volgende klachten krijgen: misselijkheid of braken, duizeligheid (of het gevoel dat men ronddraait), sufheid, vermoeidheid (geestelijke of

lichamelijke vermoeidheid), maagpijn, flauwvallen of nervositeit. Als u meer ADARTREL heeft ingenomen dan u zou mogen of als iemand anders uw geneesmiddel heeft gebruikt, moet u onmiddellijk een arts of apotheker raadplegen. Laat hem de verpakking zien.

**Wat u moet doen wanneer u bent vergeten ADARTREL in te nemen:**

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis ADARTREL in te halen.

Als u zich alsnog herinnert dat u uw ADARTREL in moet nemen, moet u uw volgende dosis ADARTREL op de gebruikelijke tijd innemen. Als u meer dan een paar dagen vergeten bent ADARTREL in te nemen, vraag dan uw arts om advies over het opnieuw beginnen met ADARTREL.

**Als u stopt met gebruik van ADARTREL**

Neem contact op met uw arts als uw symptomen verslechteren nadat u gestopt bent met de behandeling met ADARTREL.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, vraag dan uw arts of apotheker.

#### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan ADARTREL bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt. Vertel het uw arts als u bijwerkingen opmerkt en u zich daarover ongerust maakt. De vaker voorkomende bijwerkingen van ADARTREL kunnen optreden wanneer sommige patiënten hun behandeling beginnen en/of wanneer de dosering wordt verhoogd. De bijwerkingen zijn in het algemeen mild en kunnen verminderen nadat u het geneesmiddel enige tijd hebt gebruikt.

De meest vaak voorkomende bijwerkingen zijn:

- misselijkheid of braken
- duizeligheid (of het gevoel dat men ronddraait)
- sufheid
- vermoeidheid (geestelijke of lichamelijke vermoeidheid)
- maagpijn
- flauwvallen
- nervositeit

Bijwerkingen die soms optreden zijn een gevoel van verwardheid en het ervaren van hallucinaties. Ook komt het soms voor dat ADARTREL de bloeddruk verlaagt, wat ertoe kan leiden dat u zich duizelig voelt of het gevoel hebt dat u gaat flauwvallen, vooral als u opstaat vanuit een zittende of liggende positie.

Tijdens de behandeling met ADARTREL kunt u een ongebruikelijke verergering van symptomen ervaren (bijv. de symptomen verslechteren, beginnen eerder op de dag of na minder tijd rust of u krijgt last van andere delen van uw lichaam, zoals uw armen). Als dat gebeurt, moet u uw arts raadplegen.

Als uw symptomen verergeren nadat u gestopt bent met de behandeling met ADARTREL, moet u uw arts raadplegen.

Zeer zelden zijn gevallen van verandering in de leverfunctie (afwijkingen gevonden bij bloedonderzoek) gemeld.

ADARTREL kan overmatige slaperigheid overdag (overmatige sufheid) veroorzaken en in zeer zeldzame gevallen kan de patiënt plotseling in slaap vallen zonder dat hij zich duidelijk slaperig voelde.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt, of wanneer er bij u een bijwerking optreedt die

niet in deze bijsluiter is vermeld, informeer dan zo snel mogelijk uw arts of apotheker.

## **5. HOE BEWAART U ADARTREL**

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.

Gebruik ADARTREL niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos.

Niet bewaren boven 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

Geneesmiddelen mogen niet weggegooid worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## **6. AANVULLENDE INFORMATIE**

### **Wat bevat ADARTREL:**

- Het werkzame bestanddeel is ropinirol (als hydrochloride)

- De andere bestanddelen zijn:

Tabletkern: lactosemonohydraat, microkristallijn cellulose, croscarmellosenatrium, magnesiumstearaat

Filmomhulling: hypromellose, macrogol 400, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172).

### **Hoe ziet ADARTREL er uit en de inhoud van de verpakking**

Dit geneesmiddel wordt geleverd als ovale, roze filmomhulde tabletten met de markering "GS" aan de ene kant en "GYG" aan de andere. Elke verpakking bevat 28 of 84 tabletten. Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen verkrijgbaar zijn.

### **Registratiehouder en fabrikant**

Registratiehouder: Laboratoire GlaxoSmithKline  
100, Route de Versailles  
78163 Marly-le-Roi Cedex  
Frankrijk  
tel.: +33 1 39 178000

[Zie Annex I – nationaal aan te vullen]

Fabrikant: SmithKline Beecham Pharmaceuticals,  
Manor Royal, Crawley,  
West Sussex RH10 9QJ, Verenigd Koninkrijk

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op:**

**ANNEX IV**

**VOORWAARDEN VAN DE HANDELSVERGUNNING**

## VOORWAARDEN VAN DE HANDELSVERGUNNING

De voorwaarde die noodzakelijk wordt geacht voor het veilig en effectief gebruik van ropinirol is de volgende Post-Authorisation Commitment gevraagd door de CHMP bij de referentielidstaat in te dienen in het hieronder vermelde tijdschema:

Gebied	Beschrijving:	Deadline
<i>Module 5 – Klinisch</i>		
Klinisch	<p>Het indienen van het finale studierapport van de klinische studie (ROR104836), “A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of ropinirole for 26 weeks and to further evaluate the incidence of augmentation and rebound for a further 40 weeks open label extension treatment period in subjects suffering from moderate to severe Restless Legs Syndrome.”</p> <p>Van de studie wordt verwacht dat die in <b>Feb 06</b> start. De verwachte recruiteringsperiode is <b>18 maanden</b>. Het finale studierapport zal <b>beschikbaar zijn 6 maanden</b> na het laatste patiëntenbezoek van de studie.</p> <p>GlaxoSmithKline verwacht het finale rapport in te dienen per</p>	<b>Juli 09</b>