

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adartrel 0,25 mg, filmomhulde tabletten 0,25 mg

Adartrel 0,5 mg, filmomhulde tabletten 0,5 mg

Adartrel 2 mg, filmomhulde tabletten 2 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstof: 45,3 mg lactose (als monohydraat)

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

Hulpstof: 45,0 mg lactose (als monohydraat)

Adartrel 2 mg bevat per filmomhulde tablet 2 mg ropinirol (als hydrochloride).

Hulpstof: 44,6 mg lactose (als monohydraat)

Hulpstof(fen):

Bevat lactosemonohydraat

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Adartrel 0,25 mg: Witte, pentagonale gevormde tablet met schuine rand, met het opschrift "SB" aan de ene zijde en "4890" aan de andere zijde.

Adartrel 0,5 mg: Gele, pentagonale gevormde tablet met schuine rand, met het opschrift "SB" aan de ene zijde en "4891" aan de andere zijde.

Adartrel 2 mg: Roze, pentagonale gevormde tablet met schuine rand, met het opschrift "SB" aan de ene zijde en "4893" aan de andere zijde.

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 eenmaal 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 eenmaal 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 eenmaal daags 2 mg.

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

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

Tabel 1 Titratie van de dosering

Week	2	3	4	5*	6*	7*
Dosering (mg)/eenmaal daags	1	1,5	2	2,5	3	4

*Om een optimale verbetering te bereiken bij sommige patiënten.

De werkzaamheid van de ropinirol behandeling is niet aangetoond na 12 weken behandeling (zie rubriek 5.1). Na 12 weken behandeling moet de respons van de patiënt op ropinirol worden geëvalueerd (zie rubriek 5.1). De voorgeschreven dosering en de noodzaak van een voortgezette behandeling moeten 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 met ongeveer 15% verminderd bij patiënten van 65 jaar of ouder. Alhoewel een dosisaanpassing niet noodzakelijk is, moet de dosering individueel getitreerd worden, waarbij nauwkeurig de verdraagbaarheid bewaakt wordt om tot een optimale klinische respons te komen.

Nierinsufficiëntie

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

Een onderzoek naar het gebruik van ropinirol bij patiënten die lijden aan een eindstadium van een nierziekte (patiënten die hemodialyse ondergaan) heeft aangetoond dat een dosisaanpassing bij deze patiënten noodzakelijk is, op de hierna beschreven wijze. De initiële

dosis Requip moet 0,25 mg driemaal daags bedragen. Verdere dosisverhogingen moeten worden gebaseerd op de verdraagbaarheid en de werkzaamheid. De aanbevolen maximale dosis Requip bedraagt 18 mg/dag bij patiënten die regelmatig hemodialyse ondergaan. Na hemodialyse zijn geen aanvullende doseringen noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Het gebruik van ropinirol bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (een creatinineklaring van minder dan 30 ml/min) zonder regelmatige hemodialyse is niet onderzocht.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of één van de hulpstoffen

Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) zonder regelmatige hemodialyse

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).

Een paradoxale verergering van de klachten van ‘Restless Legs’ Syndroom, omschreven als toename van de klachten (ofwel eerder optreden ervan, hogere intensiteit of verspreiding van symptomen naar eerder niet aangedane ledematen), of vroege ochtend rebound (het opnieuw optreden van klachten in de vroege morgen) werden waargenomen tijdens de behandeling met ropinirol. Wanneer dit gebeurt, moet de geschiktheid van de behandeling worden herzien en kan een aanpassing van de dosering of het staken van de behandeling worden overwogen (zie rubriek 4.8).

Bij de ziekte van Parkinson wordt 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 moeten patiënten over dit verschijnsel geïnformeerd 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, moeten van autorijden of het bedienen van machines af zien. Een verlaging van de dosering of staken van de therapie kan overwogen worden.

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

Verlies van controle om een impuls te onderdrukken waaronder een ziekelijke neiging tot gokken en hypersexualiteit en verhoogd libido zijn gemeld bij patiënten hoofdzakelijk lijdend aan de ziekte van Parkinson, behandeld met dopaminerge middelen zoals ropinirol. Deze afwijkingen zijn voornamelijk gerapporteerd bij hoge doseringen en bleken over het algemeen reversibel na dosisverlaging of staken van de behandeling. In sommige gevallen bleken risicofactoren zoals een geschiedenis van dwangmatig gedrag aanwezig te zijn (zie rubriek 4.8).

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

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

Vanwege het risico op hypotensie moeten patiënten met een ernstige cardiovasculaire aandoening (met name coronaire insufficiëntie) met voorzichtigheid 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, driemaal 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 driemaal 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 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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.

Borstvoeding

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

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en 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 rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen die zijn gerapporteerd, 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 ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	Braken, misselijkheid
Vaak	Buikpijn
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Vaak	Vermoeidheid

Tabel 3: Bijwerkingen gemeld tijdens andere klinische onderzoeken naar ‘Restless Legs’ Syndroom

<i>Psychische stoornissen</i>	
Soms	Hallucinaties
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak	Toename van de klachten, vroege ochtend rebound (zie rubriek 4.4)

Behandeling van bijwerkingen

Verlaging 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 4: 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

Postmarketing Meldingen

Overgevoelighedsreacties (waaronder urticaria, angio-oedeem, rash, pruritus).

Er zijn psychotische reacties (anders dan hallucinaties) gemeld, waaronder delirium, waanbeelden, paranoia.

Verlies van controle om een impuls te onderdrukken waaronder een ziekelijke neiging tot gokken, hypersexualiteit en een verhoogd libido zijn gemeld (zie rubriek 4.4).

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

De symptomen van overdosering met ropinirol zijn gerelateerd 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 dopaminereceptoren 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 in 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 in week 12 Last Observation Carried Forward (LOCF) Intention To Treat populatie -4,0 punten (95% BI -5,6, -2,4, $p < 0,0001$; gemiddelde IRLS punten op baseline en in week 12 LOCF: 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 in de periodieke beenbewegingen tijdens de slaap tussen ropinirol en placebo vanaf de baseline tot week 12 gezien.

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 slaap (-15,2, 95 BI -19,37, -10,94; $p < 0,0001$), hoeveelheid slaap (0,7 uur, 95% BI 0,49, 0,94; $p < 0,0001$), geschiktheid van slaap (18,6, 95% BI 13,77, 23,45; $p < 0,0001$) en slaperigheid overdag (-7,5, 95% BI -10,86, -4,23; $p < 0,0001$).

De langetermijn (26 weken) werkzaamheid werd beoordeeld in een gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek. In het algemeen waren de resultaten moeilijk te interpreteren door significante behandelcentra interactie en een hoog gehalte aan ontbrekende gegevens. Aanhoudende werkzaamheid ten opzichte van placebo kon niet worden aangetoond.

Studie naar de effecten van ropinirol op cardiale repolarisatie

Een grondig QT-onderzoek bij gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers met doseringen van 0,5, 1, 2 en 4 mg ropinirol filmomhulde tabletten (met directe afgifte) eenmaal daags liet bij een dosering van 1 mg een maximale verhoging van het QT interval zien van 3,46 milliseconden (puntschatting) vergeleken met placebo. De bovenste grens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor het grootste gemiddelde effect was minder dan 7,5 milliseconden. Het effect van ropinirol bij hogere doseringen is niet onderzocht.

De beschikbare klinische data van een grondig QT-onderzoek tonen geen risico aan op QT-verlenging bij doseringen ropinirol tot 4 mg/dag.

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. Een maaltijd met een hoog vetgehalte verlaagt de snelheid van absorptie van ropinirol, zoals aangetoond door een vertraging van de mediane T_{\max} met 2,6 uur en een afname van C_{\max} met gemiddeld 25%.

Distributie

Plasma-eiwitbinding van ropinirol is laag (10-40%). Consistent aan het sterk lipofiele karakter van ropinirol vertoont het een groot verdelingsvolume (ongeveer 7 l/kg).

Metabolisme

Ropinirol wordt voornamelijk geklaard door cytochroom P450 iso-enzym CYP 1A2 en zijn metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de urine. De belangrijkste metaboliet is ten minste 100 maal minder potent dan ropinirol in diersystemen die de dopaminerge functie bestuderen.

Eliminatie

Ropinirol wordt geklaard uit de systemische circulatie met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 6 uur. Er is geen verandering in orale klaring waargenomen na enkelvoudige of herhaalde toediening. Er zijn grote interindividuele verschillen waargenomen in de farmacokinetische parameters.

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

De orale klaring van ropinirol is bij oudere patiënten (van 65 jaar en ouder) met ongeveer 15% verminderd vergeleken met jongere patiënten. Er is bij ouderen geen aanpassing van de dosering nodig.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring tussen de 30 en 50 ml/min), is geen verandering in de farmacokinetiek van ropinirol waargenomen. Bij patiënten in het eindstadium van een nierziekte die regelmatig hemodialyse ondergaan is de orale klaring van ropinirol verminderd met ongeveer 30%. De orale klaring van de metabolieten SKF-104557 en SKF-89124 was eveneens verminderd met respectievelijk ongeveer 80% en 60%. Vandaar dat de aanbevolen maximale dosering beperkt is tot 3 mg/dag bij patiënten met Restless Leg Syndrome (zie rubriek 4.2).

Pediatrische populatie

Beperkte farmacokinetiek gegevens verkregen in adolescenten (12-17 jaar, n=9) laat zien dat de systemische blootstelling na enkelvoudige dosering van 0,125 mg en 0,25 mg gelijk was

aan de blootstelling in volwassenen (zie ook rubriek 4.2; subparagraaf " Kinderen en adolescenten")

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxicologie: het toxicologisch profiel wordt voornamelijk bepaald door de farmacologische activiteit van ropinirol: gedragsveranderingen, hypoprolactinemie, afname van de bloeddruk en hartslag, ptose en speekselvloed. Alleen bij albinoratten werd retinale degeneratie gezien in een lange termijnstudie met de hoogste dosering (50 mg/kg/dag). Dit hangt vermoedelijk samen 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/dag werd uitgevoerd, volgde geen bewijs voor enig carcinogeen effect bij de muis. Bij de rat waren de enige aan ropinirol gerelateerde schadelijke effecten hyperplasie van Leydigcellen en testiculaire adenoom, hetgeen volgt uit het hypoprolactinemie-effect van ropinirol. Deze effecten worden beschouwd als een soortspecifiek 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/dag (ongeveer 15 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens), verhoogde foetale sterfte bij 90 mg/kg/dag (ongeveer 25 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens) en misvorming van de vingers bij 150 mg/kg/dag (ongeveer 40 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens). Er waren geen teratogene effecten bij de rat bij 120 mg/kg/dag (ongeveer 30 keer de AUC van de maximale dosering bij de mens) en geen aanwijzing op een effect op de ontwikkeling bij het konijn.

Veiligheids-farmacologie: *in vitro* studies hebben aangetoond dat ropinirol hERG-gemedieerde prikkels inhibeert. De IC₅₀ is ten minste 30 maal hoger dan de verwachte maximale plasmaconcentratie bij patiënten behandeld met de hoogste aanbevolen dosering (4 mg/dag), zie rubriek 5.1.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Alle tabletkernen

Lactosemonohydraat
Microkristallijn cellulose
Croscarmellose natrium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

0,25 mg (wit): hypromellose, Macrogol 400, titaandioxide (E171), polysorbaat 80 (E433).

0,5 mg (geel): hypromellose, Macrogol 400, titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), indigokarmijnaluminium (E132).

2,0 mg (roze): 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

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PCTFE/Aluminium of PVC/PCTFE/PVC/Aluminium blisterverpakking

Filmomhulde tabletten 0,25 mg: verpakking van 2 of 12 stuks

Filmomhulde tabletten 0,5 mg: verpakking van 28 of 84 stuks

Filmomhulde tabletten 2 mg: verpakking van 28 of 84 stuks

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten of sterktes 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

GlaxoSmithKline BV
Huis ter Heideweg 62
3705 LZ Zeist
Nederland
030-6938100
ninfo@gsk.com

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

Adartrel 0,25 mg is in het register ingeschreven onder RVG 31670

Adartrel 0,5 mg is in het register ingeschreven onder RVG 31671

Adartrel 2 mg is in het register ingeschreven onder RVG 31673

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum goedkeuring van de vergunning 26 april 2006

Datum hernieuwing van de vergunning 30 juni 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke wijziging 9 juni 2011 betreft rubrieken: 4.2, 4.4, 4.8, 5.1.