

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROPINIROLE ARROW GENERIQUES 1 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ropinirole	1 mg
Sous forme de chlorhydrate de ropinirole	1,14 mg

Pour un comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé vert, rond, biconvexe, pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement de la maladie de Parkinson dans les conditions suivantes :
 - o traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise à la dopathérapie ;
 - o association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la dopathérapie s'épuise ou devient inconstant, et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type "fin de dose" ou effets "on-off").
- Traitement symptomatique du Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère ([voir rubrique 5.1](#)).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

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

Maladie de Parkinson

Le ropinirole doit être administré en trois prises, de préférence au cours des repas pour améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Instauration du traitement

La dose initiale de ropinirole recommandée est de 0,25 mg, 3 fois par jour pendant la première semaine. La dose de ropinirole est ensuite augmentée de 0,25 mg par prise, 3 fois par jour selon le schéma suivant :

	Semaine			
	1	2	3	4
Dose de ropinirole par prise (mg)	0,25	0,5	0,75	1
Dose de ropinirole quotidienne totale (mg)	0,75	1,5	2,25	3

Poursuite du traitement

Après la phase d'instauration du traitement, la dose de ropinirole peut être augmentée chaque semaine de 0,5 à 1 mg par prise, 3 fois par jour (soit 1,5 à 3 mg/jour).

Une réponse thérapeutique peut être obtenue pour des doses de ropinirole allant de 3 à 9 mg/jour. Si les symptômes ne sont pas ou plus suffisamment contrôlés après la phase d'instauration décrite ci-dessus, la dose de ropinirole peut être progressivement augmentée jusqu'à 24 mg par jour.

Des doses quotidiennes de ropinirole supérieures à 24 mg n'ont pas été étudiées.

Si le traitement est interrompu pendant un jour ou plus, la reprise du traitement devra se faire selon le même schéma d'instauration de traitement décrit plus haut.

Lorsque le ropinirole est administré en association à la lévodopa, il est possible de réduire progressivement la dose de lévodopa en fonction de la réponse clinique. Dans les essais cliniques, la dose de lévodopa a été progressivement réduite d'environ 20% chez les patients recevant du ropinirole en association. A un stade avancé de la maladie de Parkinson, chez les patients recevant du ropinirole en association à la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître au cours de la phase d'initiation de traitement par le ropinirole. Les essais cliniques ont montré qu'une réduction de la dose de lévodopa peut améliorer les dyskinésies (voir rubrique 4.8).

Lorsque le ropinirole est utilisé en remplacement d'un autre agoniste dopaminergique, ce dernier doit être arrêté selon les recommandations qui s'y rattachent avant de commencer le traitement par le ropinirole.

Comme pour les autres agonistes dopaminergiques, il est nécessaire d'arrêter progressivement le traitement par le ropinirole en réduisant le nombre de prises quotidiennes sur une période d'une semaine (voir rubrique 4.4).

Syndrome des Jambes Sans Repos

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

Instauration du traitement (semaine 1)

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

Poursuite du traitement (à partir de la semaine 2)

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

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

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

Tableau 1 : Schéma posologique

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

*Pour atteindre une amélioration optimale chez certains patients.

L'efficacité du traitement par ropinirole n'a pas été démontrée au-delà de 12 semaines ([voir rubrique 5.1](#)). Après 12 semaines de traitement, la réponse du patient et la nécessité de poursuivre le traitement devront être réévaluées.

Si le traitement est interrompu pendant plus de quelques jours, la reprise du traitement devra se faire selon le même schéma posologique que celui décrit plus haut.

Lorsque le ropinirole est utilisé en remplacement d'un autre agoniste dopaminergique, ce dernier doit être arrêté selon les recommandations qui s'y rattachent avant de commencer le traitement par le ropinirole.

Comme pour les autres agonistes dopaminergiques, il est nécessaire d'arrêter progressivement le traitement par le ropinirole en réduisant le nombre de prises quotidiennes sur une période d'une semaine (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Sujets âgés

La clairance du ropinirole est diminuée de 15 % approximativement chez les patients de 65 ans et plus. Bien qu'un ajustement de la dose ne soit pas nécessaire, la posologie de ropinirole doit être adaptée individuellement pour une réponse clinique optimale avec une surveillance étroite de la tolérance.

Insuffisants rénaux

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

Une étude sur l'utilisation du ropinirole chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (patients sous hémodialyse) a montré qu'un ajustement de la dose chez ces patients est nécessaire selon la description ci-après : la dose initiale recommandée de ropinirole est de 0,25 mg trois fois par jour pour la maladie de Parkinson et de 0,25 mg une fois par jour pour le Syndrome des Jambes Sans Repos. Ensuite les augmentations de doses seront basées sur la tolérance et l'efficacité. Chez les patients régulièrement hémodialysés, la dose maximale recommandée de ropinirole est de 18 mg par jour pour la maladie de Parkinson et de 3 mg par jour pour le Syndrome des Jambes Sans Repos. Après l'hémodialyse des doses supplémentaires ne sont pas nécessaires (voir rubrique 5.2).

L'utilisation du ropinirole chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) sans hémodialyse régulière n'a pas été étudiée.

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 mL/min) sans hémodialyse régulière,
- Insuffisance hépatique.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Maladie de Parkinson

Somnolence ou accès de sommeil d'apparition soudaine

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par ropinirole particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement avec ropinirole. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Troubles psychiatriques ou psychotiques

Les patients présentant des troubles psychiatriques ou psychotiques majeurs ou ayant des antécédents ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus.

Syndrome des Jambes Sans Repos

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

Une aggravation paradoxale des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos décrite comme augmentation (début des symptômes plus précoce, intensité plus importante ou extension des symptômes à des membres précédemment non atteints) ou rebond en début de matinée (réapparition des symptômes tôt le matin) a été observée au cours du traitement par le ropinirole. Dans ce cas, l'intérêt d'un traitement par le ropinirole devra être réévalué et une adaptation de la posologie ou un arrêt du traitement devront être envisagés (voir rubrique 4.8).

Somnolence ou accès de sommeil d'apparition soudaine

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

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

Troubles psychiatriques ou psychotiques

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

Troubles du contrôle des impulsions

Les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et les compulsions alimentaires chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, dont le ropinirole. Une réduction de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés en cas de survenue de tels symptômes.

Manie

Les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de manie. Les patients et les soignants doivent être informés que les symptômes de manie peuvent apparaître avec ou sans les symptômes des troubles du contrôle des impulsions chez les patients traités par ropinirole. Une diminution de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés en cas de survenue de tels symptômes.

Syndrome malin des neuroleptiques

Des symptômes suggérant un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés lors d'un arrêt brutal de traitement dopaminergique. En conséquence, il est recommandé de réduire progressivement le traitement (voir rubrique 4.2).

Hypotension

En raison du risque d'hypotension, une surveillance de la pression artérielle est recommandée, en particulier lors de l'instauration du traitement, chez les patients présentant une affection cardio-vasculaire sévère (en particulier insuffisance coronarienne).

Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques (SSAD)

Des cas de SSAD ont été rapportés avec des agonistes dopaminergiques, y compris le ropinirole (voir rubrique 4.8). Pour arrêter le traitement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ou du Syndrome des Jambes Sans Repos, la dose de ropinirole doit être diminuée progressivement (voir rubrique 4.2). Des données limitées suggèrent que les patients présentant

des troubles du contrôle des impulsions et ceux qui reçoivent une dose journalière élevée et/ou des doses cumulatives élevées d'agonistes dopaminergiques peuvent être plus à risque de développer un SSAD. Les symptômes de sevrage peuvent inclure l'apathie, l'anxiété, la dépression, la fatigue, la sudation et la douleur et ne répondent pas à la lévodopa. Avant de diminuer progressivement et d'arrêter le ropinirole, les patients doivent être informés des symptômes de sevrage potentiels. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant la diminution de doses et l'arrêt du traitement. En cas de symptômes de sevrage sévères et/ou persistants, une ré-administration temporaire de ropinirole à la dose efficace la plus faible peut être envisagée.

Hallucinations

Les hallucinations sont des effets indésirables connus lors d'un traitement par des agonistes dopaminergiques et par la lévodopa. Les patients doivent être informés que des hallucinations peuvent survenir.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

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

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

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450.

Dans une étude pharmacocinétique (menée chez des patients atteints de maladie de Parkinson avec du ropinirole à libération immédiate à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour), la ciprofloxacine a augmenté la C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) du ropinirole, respectivement de 60 et 84 %, avec un risque potentiel d'effets indésirables. Ainsi, chez les patients recevant déjà du ropinirole, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du ropinirole quand des médicaments inhibiteurs du CYP1A2 (tels que la ciprofloxacine, l'énoxacine ou la fluvoxamine) sont introduits ou arrêtés.

Une étude d'interaction pharmacocinétique menée chez des patients parkinsoniens, entre le ropinirole (à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour) et la théophylline (un substrat du CYP1A2) n'a pas mis en évidence de modification de la pharmacocinétique du ropinirole ou de la théophylline.

Par conséquent, il n'est pas attendu que le ropinirole interagisse avec les autres médicaments métabolisés par le cytochrome CYP1A2.

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

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

Chez les sujets recevant l'association : antagonistes de vitamine K et ropinirole, des cas de déséquilibre de l'INR ont été rapportés. Une augmentation de la surveillance clinique et biologique (INR) est justifiée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du ropinirole chez les femmes enceintes. Les concentrations de ropinirole peuvent augmenter progressivement pendant la grossesse (voir rubrique 5.2).

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

Allaitement

Il a été démontré que des éléments relatifs au ropinirole ont été transférés dans le lait de la rate allaitante. Le passage du ropinirole et de ses métabolites dans le lait maternel humain n'est pas connu. Un risque lors de l'allaitement d'un enfant ne peut être exclu. Le ropinirole ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.

Fertilité

Il n'existe pas de données relatives aux effets du ropinirole sur la fertilité chez l'humain. Des études de fertilité chez la rate ont montré des effets sur l'implantation mais aucun effet n'a été identifié sur la fertilité masculine (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été rapportés sont classés ci-dessous par système organe et par fréquence. Il est précisé si ces effets indésirables, ont été rapportés dans les essais cliniques en cas de monothérapie ou en association à la lévodopa.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent (?/10), fréquent (?/100, <1/10), peu fréquent (?/1000, <1/100), rare (?/10000, <1/1000), très rare (<1/10000), indéterminé (ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles).

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

Utilisation du ropinirole dans le Syndrome des Jambes Sans Repos

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

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

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

Troubles psychiatriques

Fréquent	Nervosité
Peu fréquent	Confusion

Troubles du système nerveux

Fréquents	Syncope, somnolence, vertiges
-----------	-------------------------------

Troubles vasculaires

Peu fréquents	Hypotension orthostatique, hypotension
---------------	--

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquents	Vomissements, nausées
Fréquent	Douleurs abdominales

Troubles généraux

Fréquent	Fatigue
----------	---------

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés lors d'autres essais cliniques chez les sujets ayant un Syndrome des Jambes Sans Repos

Troubles psychiatriques	
Peu fréquent	Hallucinations
Troubles du système nerveux	
Fréquent	Augmentation, rebond en début de matinée (voir rubrique 4.4)

Données post-commercialisation

Réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angioedème, éruption cutanée, prurit).

Des réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant délires, illusions, paranoïa ont été observées.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : hoquet (peu fréquent).

Affections des organes de reproduction et du sein : érection spontanée (fréquence indéterminée).

Agression* (fréquence indéterminée).

*agression associée à des réactions psychotiques ainsi que des symptômes compulsifs.

Affection psychiatrique : syndrome de dysrégulation dopaminergique (fréquence indéterminée).
Manie (fréquence indéterminée (voir rubrique 4.4)).

Troubles du contrôle des impulsions (fréquence indéterminée) : jeu pathologique (compulsion au jeu), augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et compulsions alimentaires peuvent survenir chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques, incluant le ropinirole (voir rubrique 4.4).

Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques (fréquence indéterminée) : incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs. Des effets indésirables non-moteurs peuvent apparaître lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement par des agonistes dopaminergiques dont le ropinirole (voir rubrique 4.4).

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

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

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

Utilisation du ropinirole dans la maladie de Parkinson

Troubles du système immunitaire

Indéterminé : réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angio?dème, éruption cutanée, prurit).

Troubles psychiatriques

Fréquent : hallucinations.

Peu fréquents : réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant délires, illusions, paranoïa.

Indéterminé : agression*, syndrome de dysrégulation dopaminergique, manie (voir rubrique 4.4), trouble du contrôle des impulsions** (voir rubrique 4.4).

*agression associée à des réactions psychotiques ainsi que des symptômes compulsifs.

**troubles du contrôle des impulsions : jeu pathologique (compulsion au jeu), hypersexualité, augmentation de la libido, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et compulsions alimentaires peuvent survenir chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques, incluant ropinirole (voir rubrique 4.4).

Utilisation en association

Fréquent : confusion.

Troubles du système nerveux

Très fréquent : somnolence.

Fréquents : sensations vertigineuses et vertiges.

Peu fréquents : accès de sommeil d'apparition soudaine, somnolence diurne excessive.

Somnolence pouvant être associée peu fréquemment avec une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine.

Utilisation en monothérapie

Très fréquent : syncope.

Utilisation en association

Très fréquent : dyskinésie.

A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase d'initiation de traitement par le ropinirole. Les essais cliniques ont montré qu'une réduction de la dose de lévodopa peut améliorer les dyskinésies (voir rubrique 4.2).

Troubles vasculaires

Peu fréquents : hypotension orthostatique, hypotension, rarement sévères.

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent : nausées.

Fréquent : pyrosis.

Utilisation en monothérapie

Fréquents : vomissements, douleurs abdominales.

Troubles hépato-biliaires

Indéterminée : réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques.

Troubles des organes de reproduction et du sein

Indéterminée : érection spontanée.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales

Peu fréquent : hoquet.

Troubles généraux

Utilisation en monothérapie

Fréquent : ?dème périphérique (incluant un ?dème des membres inférieurs).

Indéterminée : syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques (incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs).

Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques

Des effets indésirables non-moteurs peuvent apparaître lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement par des agonistes dopaminergiques dont le ropinirole (voir rubrique 4.4).

Prise en charge des effets indésirables

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9. Surdosage

Les symptômes d'un surdosage en ropinirole sont liés à son activité dopaminergique. Ces symptômes pourront être atténués par un traitement approprié par des antagonistes dopaminergiques, tels que les neuroleptiques ou le métoclopramide.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agoniste dopaminergique, code ATC : N04BC04.

Mécanisme d'action

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

Maladie de Parkinson

Le ropinirole pallie la déplétion en dopamine qui caractérise la maladie de Parkinson par stimulation des récepteurs striataux dopaminergiques.

Le ropinirole inhibe la sécrétion de prolactine par action au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse.

Efficacité clinique

Syndrome des Jambes Sans Repos

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

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

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

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

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

L'efficacité à long terme a été évaluée dans une étude clinique sur 26 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. Les résultats globaux sont difficiles à interpréter en raison d'un effet centre et de la forte proportion de données manquantes. Un maintien de l'efficacité à 26 semaines, comparativement au placebo n'a pu être démontré.

Etude de l'effet du ropinirole sur la repolarisation cardiaque

Une étude approfondie conduite chez des volontaires sains, hommes et femmes, recevant les doses 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 4 mg de ropinirole comprimé pelliculé (à libération immédiate) une fois par jour a montré, par rapport au placebo, une augmentation maximum de la durée de l'intervalle QT de 3,46 millisecondes (meilleur estimateur de la vraie différence) à la dose de 1 mg. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour le plus grand effet moyen était inférieure à 7,5 millisecondes. L'effet du ropinirole à des doses plus élevées n'a pas été systématiquement évalué.

Les données cliniques disponibles issues de l'étude sur l'intervalle QT ne permettent pas d'indiquer un risque de prolongation de l'intervalle QT pour des doses de ropinirole supérieures à 4 mg/jour. Un risque de prolongation de l'intervalle QT ne peut pas être exclu car une étude jusqu'aux doses de 24 mg/jour n'a pas été menée.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50 % (36 % à 57 %). L'absorption orale du ropinirole comprimé pelliculé (à libération immédiate) est rapide avec une C_{max} obtenue en moyenne 1,5 heures après la prise. Un repas riche en graisse diminue l'absorption de ropinirole, comme l'indique le retard du T_{max} moyen de 2,6 heures et la diminution moyenne de 25 % de la C_{max} .

Distribution

La fixation du ropinirole aux protéines plasmatiques est faible (10 - 40 %).

En raison de sa forte lipophilie, le volume de distribution du ropinirole est important (approximativement 7 L/kg).

Biotransformation

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'enzyme CYP1A2 du cytochrome P450 et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie urinaire. Le métabolite principal est au moins 100 fois moins puissant que le ropinirole dans les modèles animaux explorant la fonction

dopaminergique.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne du ropinirole de la circulation systémique est d'environ 6 heures. Aucun changement dans la clairance du ropinirole n'est observé après une administration orale unique ou répétée. Une large variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques a été observée.

Linéarité/non-linéarité

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

Caractéristiques liées à la population

La clairance du ropinirole orale est réduite d'environ 15% chez les patients âgés (65 ans ou plus) par rapport aux patients plus jeunes. Une adaptation posologique n'est pas nécessaire chez les sujets âgés.

Insuffisants rénaux

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min), aucun changement de la pharmacocinétique du ropinirole n'est observé.

La clairance du ropinirole orale est réduite d'environ 30 % chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, hémodialysés régulièrement. La clairance orale des métabolites SKF-104557 et SKF-89124 est également réduite d'environ 80 % et 60 %, respectivement. Par conséquent, chez les patients parkinsoniens, la dose maximale recommandée est limitée à 18 mg/jour et 3 mg par jour chez les patients présentant un Syndrome des Jambes Sans Repos ([voir rubrique 4.2](#)).

Grossesse

Il est attendu que les changements physiologiques pendant la grossesse (y compris une diminution de l'activité du CYP1A2) entraînent une augmentation de l'exposition systémique maternelle au ropinirole (voir aussi rubrique 4.6).

Population pédiatrique

Des données limitées de pharmacocinétiques obtenues chez des adolescents (12 à 17 ans, n = 9) ont montré qu'après l'administration de doses uniques de 0,125 mg et 0,25 mg, l'exposition systémique a été similaire à celle observée chez l'adulte (voir aussi le sous paragraphe « Population pédiatrique » de la rubrique 4.2).

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité sur la reproduction

Des études de fertilité chez la rate ont montré des effets sur l'implantation. Cela s'explique par l'effet du ropinirole à diminuer le taux de prolactine. Chez l'humain, il convient de noter que la prolactine n'est pas essentielle lors de l'implantation.

L'administration de ropinirole chez la rate gravide à des doses toxiques a montré une diminution du poids fœtal à la dose de 60 mg/kg/j (ASC moyenne chez les rats approximativement 2 fois l'ASC la plus élevée à la Dose Maximale Recommandée chez les Humains (DMRH)), une augmentation de la mortalité à la dose de 90 mg/kg/j (approximativement 3 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH) et des malformations des doigts à la dose de 150 mg/kg/j (approximativement 5 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH). Il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène chez le rat à la dose de 120 mg/kg/j (approximativement 4 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH) et aucun indice ne laisse supposer un effet durant l'organogénèse chez le lapin lorsque le ropinirole est donné seul à la dose de 20 mg/kg (9,5 fois la C_{max} moyenne humaine à la DMRH). Cependant chez le lapin, le ropinirole à la dose de 10 mg/kg (4,8 fois la C_{max} moyenne humaine à la DMRH) administré en association à la L-Dopa par voie orale induit une augmentation de l'incidence et de la sévérité des malformations des doigts que lors de la prise seule de L-Dopa.

Toxicologie

Le profil toxicologique est déterminé principalement par l'activité pharmacologique du ropinirole : modifications du comportement, hypoprolactinémie, diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, ptosis et salivation. Chez le rat albinos seulement, une rétinite dégénérative a été observée dans une étude à long terme et à la plus forte dose (50 mg/kg/jour), probablement liée à une surexposition à la lumière.

Génotoxicité

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

Carcinogénicité

Des études conduites durant deux ans chez la souris et le rat à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour, n'ont pas mis en évidence d'effet carcinogène chez la souris.

Chez le rat, les seules lésions liées au ropinirole ont été une hyperplasie des cellules de Leydig et des adénomes testiculaires résultant de l'hypoprolactinémie induite par le ropinirole. Ces lésions ont été considérées comme un phénomène spécifique d'espèce et ne constituent pas un risque pour l'utilisation clinique du ropinirole.

Sécurité pharmacologique

Des études in vitro ont montré que le ropinirole inhibe les canaux hERG. L'IC₅₀ est 5 fois plus élevée que la concentration plasmatique maximum attendue pour des patients traités aux plus fortes doses recommandées (24 mg/jour). Voir rubrique 5.1.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, stéarate de magnésium.

Pelliculage : OPADRY II 85F21676*

*alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E 171), macrogol 3350, talc, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, laque aluminique bleu brillant.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C, dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes (PVC/ACLAR/Aluminium) : Boîtes de 21, 28, 84 ou 126 comprimés.

Plaquettes formées à froid (Aluminium/Aluminium) : Boîtes de 21, 28, 84 ou 126 comprimés.

Flacon (HDPE) : Boîtes de 21, 28, 84 ou 126 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER

69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 302 267 2 8 : comprimés sous plaquettes (PVC/ACLAR/Aluminium). Boîte de 21.
- 34009 392 990 8 2 : comprimés sous plaquettes (PVC/ACLAR/Aluminium). Boîte de 28.
- 34009 392 991 4 3 : comprimés sous plaquettes (PVC/ACLAR/Aluminium). Boîte de 84.
- 34009 392 992 0 4 : comprimés sous plaquettes (PVC/ACLAR/Aluminium). Boîte de 126.
- 34009 392 993 7 2 : comprimés sous plaquettes formées à froid (Aluminium/Aluminium). Boîte de 21.
- 34009 392 994 3 3 : comprimés sous plaquettes formées à froid (Aluminium/Aluminium). Boîte de 28.
- 34009 392 996 6 2 : comprimés sous plaquettes formées à froid (Aluminium/Aluminium). Boîte de 84.
- 34009 392 997 2 3 : comprimés sous plaquettes formées à froid (Aluminium/Aluminium). Boîte de 126.

- 34009 392 998 9 1 : comprimés en flacon (HDPE). Boîte de 21.
- 34009 392 999 5 2 : comprimés en flacon (HDPE). Boîte de 28.
- 34009 393 000 1 6 : comprimés en flacon (HDPE). Boîte de 84.
- 34009 393 001 8 4 : comprimés en flacon (HDPE). Boîte de 126.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I