

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ROPINIROLE VIATRIS 2 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 54,25 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, rose pâle, biconvexe, de forme oblongue, avec une barre de cassure sur les 2 faces.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement de la maladie de Parkinson dans les conditions suivantes :
  - traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise à la lévodopa ;
  - association à la lévodopa en cours d'évolution de la maladie lorsque l'effet de la lévodopa 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

Voie orale.

#### Adultes

Une adaptation posologique individuelle en fonction de l'efficacité et de la tolérance est recommandée.

Maladie de Parkinson

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

Instauration du traitement

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

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

### Poursuite du traitement

Après la phase d'instauration du traitement, des augmentations hebdomadaires de 0,5 à 1 mg, trois fois par jour (soit 1,5 à 3 mg/jour) de ropinirole peuvent être instaurées.

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 de ropinirole supérieures à 24 mg/jour 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 posologique (voir 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.

À 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'instauration 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 du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché avant de commencer le traitement par le ropinirole.

Comme pour les autres agonistes dopaminergiques, le ropinirole doit être progressivement diminué, en réduisant le nombre de doses 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 ou jusqu'à 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

<b>Semaine</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5*</b>	<b>6*</b>	<b>7*</b>
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 d'un traitement par ropinirole n'a pas été démontrée au-delà de 12 semaines (voir rubrique 5.1). La réponse du patient et la nécessité de poursuivre le traitement devront être réévaluées après 12 semaines de traitement. Si le traitement est interrompu pendant plus de quelques jours, la reprise du traitement devra se faire selon le même schéma posologique décrit plus haut.

Informations générales relatives au traitement de la maladie de Parkinson et du Syndrome des Jambes Sans Repos

### Enfants et adolescents

Le ropinirole n'est pas recommandé chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de sécurité d'emploi et d'efficacité.

#### Sujets âgés

La clairance du ropinirole est réduite d'environ 15 % chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Bien qu'un ajustement de la dose ne soit pas nécessaire, la dose de ropinirole doit être ajustée individuellement, en surveillant soigneusement la tolérance, jusqu'à l'obtention de la réponse clinique optimale.

#### Insuffisance rénale

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 ml/min), aucun changement de la clairance du ropinirole n'a été observé ; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie dans cette population.

L'utilisation de 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.

#### Maladie de Parkinson

Une étude portant sur l'utilisation du ropinirole chez des patients en insuffisance rénale terminale (patients sous hémodialyse) a montré que la dose doit être ajustée comme suit chez ces patients : la dose initiale de ropinirole doit être de 0,25 mg trois fois par jour. Les augmentations ultérieures de la dose doivent être basées sur la tolérance et l'efficacité. La dose maximale recommandée est de 18 mg/jour chez les patients sous hémodialyse régulière. Des doses supplémentaires ne sont pas requises après l'hémodialyse (voir rubrique 5.2).

#### Syndrome des Jambes Sans Repos

Une étude portant sur l'utilisation du ropinirole chez des patients en insuffisance rénale terminale (patients sous hémodialyse) a montré que la dose doit être ajustée comme suit chez ces patients : la dose initiale recommandée de ropinirole est de 0,25 mg une fois par jour. Les augmentations ultérieures de la dose doivent être basées sur la tolérance et l'efficacité. La dose maximale recommandée de ropinirole est de 3 mg/jour chez les patients sous hémodialyse régulière. Des doses supplémentaires ne sont pas requises après l'hémodialyse (voir rubrique 5.2).

### **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**

##### **Somnolence et épisodes d'endormissement soudain**

Le ropinirole a été associé à de la somnolence et à des épisodes d'endormissement soudain, particulièrement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prise de conscience ni prodrome, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Il faut donc informer les patients et leur conseiller la prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent une machine pendant un traitement par ropinirole.

Les patients qui ont présenté une somnolence et/ou un endormissement soudain doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt de la thérapie peut être envisagé.

##### **Troubles psychiatriques ou psychotiques**

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

##### **Troubles du contrôle des impulsions**

Les patients doivent être régulièrement surveillés afin de déceler toute apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et leurs soignants doivent être informés de ce que des symptômes comportementaux de troubles du contrôle des impulsions comportant un jeu pathologique, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou des achats compulsifs, des crises de boulimie et une alimentation compulsive peuvent se produire chez les patients traités par agonistes dopaminergiques, y compris le ropinirole. Une réduction du dosage/un arrêt progressif devrait être envisagé si de tels symptômes se développent.

##### **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**

Étant donné un risque d'hypotension, une surveillance de la pression artérielle est recommandée, particulièrement au début du traitement, chez les patients qui souffrent d'une maladie cardiovasculaire sévère (en particulier d'insuffisance coronaire).

##### **Akathisie neuroleptique, tasikinésie, Syndrome des Jambes Sans Repos secondaire**

Le ropinirole ne doit pas être utilisé pour traiter l'akathisie induite par les neuroleptiques, la tasikinésie (tendance compulsive à la marche induite par les neuroleptiques) ou un Syndrome des Jambes Sans Repos secondaire (provoqué par ex. par une insuffisance rénale, une anémie liée à une carence en fer ou une grossesse).

Durant le traitement par le ropinirole, on peut observer une aggravation paradoxale des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos, avec un début plus précoce (augmentation), ainsi qu'une réapparition des symptômes tôt le matin (rebond en début de matinée). Dans ce cas, le traitement devra être réévalué et il faudra éventuellement envisager un ajustement de la posologie ou l'arrêt du traitement.

### **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, 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.

#### **Excipients**

Lactose

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

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **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 justifiant un ajustement de la posologie de ces médicaments.

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 de fortes doses d'hormones. 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 peut être nécessaire, en fonction de la réponse clinique, en cas d'initiation ou d'arrêt de l'hormonothérapie substitutive au cours du traitement par ropinirole.

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Une étude pharmacocinétique (avec une dose de ropinirole de 2 mg, trois fois par jour chez des patients atteints de la maladie de Parkinson) a révélé que la ciprofloxacine augmentait la  $C_{max}$  et l'ASC du ropinirole de 60 % et 84 % respectivement, 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.

Le tabagisme est connu pour provoquer une induction du métabolisme de l'isoenzyme CYP1A2. Ainsi, si les patients arrêtent ou commencent à fumer pendant un traitement par ropinirole, une adaptation de la posologie peut être nécessaire.

Chez les patients 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**

On ne dispose pas de données adéquates concernant l'utilisation du ropinirole chez les femmes enceintes. Les concentrations de ropinirole peuvent augmenter progressivement pendant la grossesse (voir rubrique 5.2).

Les études animales ont mis en évidence une toxicité pour 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 potentiel 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 épisodes récurrents et de la somnolence (voir rubrique 4.4).

## 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été rapportés sont classés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100), rare (? 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans 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 présentant 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 ont quitté les études cliniques en raison d'effets indésirables.

Le tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables rapportés à une fréquence supérieure ou égale à 1,0 % par rapport à celle du placebo lors des essais cliniques de 12 semaines, ou ceux rapportés de manière peu fréquente mais connus pour être associés au ropinirole.

Tableau 2 : Effets indésirables rapportés dans des essais cliniques menés sur 12 semaines auprès de patients souffrant du Syndrome des Jambes Sans Repos (ropinirole : n = 309 ; placebo : n = 307)

Affections psychiatriques	
Fréquent	Nervosité
Peu fréquent	Confusion
Fréquence indéterminée	Syndrome de dysrégulation dopaminergique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Syncope, somnolence, étourdissement (y compris vertiges)
Affections vasculaires	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique, hypotension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements, nausées
Fréquent	Douleurs abdominales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	Fatigue

Tableau 3 : Effets indésirables rapportés dans d'autres études cliniques consacrées au Syndrome des Jambes Sans Repos

Affections psychiatriques	
Peu fréquent	Hallucinations
Fréquence indéterminée	Syndrome de dysrégulation dopaminergique
Affections du système nerveux	
Fréquent	Augmentation, rebond au petit matin (voir rubrique 4.4)

## Prise en charge des effets indésirables

Une réduction de la dose doit être envisagée si les patients présentent des effets indésirables significatifs. Si l'effet indésirable disparaît, une titration progressive à la hausse peut être réinstaurée. On peut utiliser des médicaments antinauséux qui ne sont pas des antagonistes dopaminergiques à action centrale tels que la dompéridone, si nécessaire.

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

Durant le traitement par le ropinirole, on peut observer une aggravation paradoxale des symptômes du Syndrome des Jambes Sans Repos, avec un début plus précoce (augmentation) ainsi qu'une réapparition des symptômes tôt le matin (rebond en début de matinée).

## Utilisation du ropinirole dans la maladie de Parkinson

Le ropinirole est également indiqué pour le traitement de la maladie de Parkinson. Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classes de systèmes d'organes et par ordre de fréquence. Il convient de noter que ces effets indésirables ont été rapportés dans les essais cliniques en monothérapie ou en traitement adjuvant à la lévodopa.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100), rare (? 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

## Affections du système immunitaire

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

## Affections psychiatriques

Fréquent : hallucinations.

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

Fréquence indéterminée : 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, 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).

Utilisation en association

Fréquent : confusion.

## Affections du système nerveux

Très fréquent : somnolence.

Fréquent : sensations vertigineuses (incluant des vertiges).

Peu fréquent : 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. À 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).

### **Affections vasculaires**

Peu fréquent : hypotension orthostatique, hypotension.

L'hypotension orthostatique ou l'hypotension sont rarement sévères.

### **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**

Peu fréquent : hoquet.

### **Affections gastro-intestinales**

Très fréquent : nausées.

Fréquent : pyrosis.

Utilisation en monothérapie

Fréquent : vomissements, douleurs abdominales.

### **Affections hépatobiliaires**

Fréquence indéterminée : réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques.

### **Affections des organes de reproduction et du sein**

Fréquence indéterminée : érection spontanée.

### **Troubles généraux**

Utilisation en monothérapie

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

Fréquence 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).

### **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 peuvent être soulagés par un traitement adéquat faisant appel aux antagonistes de la dopamine, tels que les neuroleptiques ou le métoclopramide.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : Agents dopaminergiques, agonistes dopaminergiques, code ATC : N04BC04.**

#### Mécanisme d'action

Le ropinirole est un agoniste de la dopamine  $D_2/D_3$  non dérivé de l'ergoline, qui stimule les récepteurs dopaminergiques du striatum.

Le ropinirole soulage les symptômes du déficit en dopamine qui caractérise la maladie de Parkinson en stimulant les récepteurs striataux dopaminergiques.

Le ropinirole agit sur l'hypothalamus et l'hypophyse en inhibant la sécrétion de prolactine.

Étude de l'effet du ropinirole sur la repolarisation cardiaque

Une étude approfondie de l'intervalle QT menée chez des volontaires sains de sexe masculin et féminin qui ont reçu des doses de 0,5, 1, 2 et 4 mg de ropinirole sous forme de comprimés pelliculés (à libération immédiate) une fois par jour a montré, par rapport au placebo, une augmentation maximale de la durée de l'intervalle QT de 3,46 millisecondes (estimation ponctuelle) avec la dose de 1 mg. La limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral 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 évalué systématiquement.

Les données cliniques disponibles issues d'une étude approfondie de l'intervalle QT n'indiquent pas un risque d'allongement de l'intervalle QT pour des doses de ropinirole allant jusqu'à 4 mg/jour. Un risque d'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu, car une étude approfondie de l'intervalle QT à des doses allant jusqu'à 24 mg/jour n'a pas été menée.

#### Efficacité clinique

Syndrome des Jambes Sans Repos

Le ropinirole ne doit être prescrit qu'à des patients qui souffrent d'un Syndrome des Jambes Sans Repos idiopathique modéré à sévère, c'est-à-dire à des patients qui présentent une insomnie ou des sensations très inconfortables dans les membres.

Dans les quatre études d'efficacité d'une durée de 12 semaines, des patients se plaignant d'un Syndrome des Jambes Sans Repos ont été randomisés pour être traités par ropinirole ou placebo, et les scores IRLS (International Restless Legs Score) établis à l'issue de la semaine 12 ont été comparés à leurs valeurs de départ. La posologie moyenne de ropinirole chez les patients atteints de façon modérée à sévère était de 2,0 mg/jour. Dans une analyse combinée des patients qui présentaient un Syndrome des Jambes Sans Repos modéré à sévère dans les quatre études de 12 semaines, la modification, sous l'effet du traitement, du score IRLS total entre le départ et la semaine 12 au sein de la population en intention de traiter (ITT) et avec report de la dernière observation (RDO) était de -4,0 points (IC 95 % -5,6 ; -2,4,  $p < 0,0001$  ; score IRLS au départ et à l'issue de la semaine 12 avec RDO : ropinirole 28,4 et 13,5 ; placebo 28,2 et 17,4).

Une étude de polysomnographie contrôlée par placebo et d'une durée de 12 semaines menées sur des patients souffrant d'un Syndrome des Jambes Sans Repos a examiné l'effet du traitement par ropinirole sur les mouvements périodiques des membres inférieurs pendant le sommeil. Une différence statistiquement significative sur le plan de ces manifestations a distingué le ropinirole et le placebo entre le départ et la semaine 12.

Une analyse combinée des données provenant des patients qui présentaient un syndrome des jambes sans repos modéré à sévère dans les quatre études contrôlées par placebo, d'une durée de 12 semaines, a indiqué que les patients traités par ropinirole signalaient des améliorations significatives des paramètres MOSSS par rapport à la situation sous placebo (MOSSS, Medical Outcome Study Sleep Scale, scores compris entre 0 et 100, excepté la quantité de sommeil). Les différences apparues sous l'effet du traitement entre le ropinirole et le placebo étaient les suivantes : trouble du sommeil (-15,2, IC 95 % -19,37, -10,94 ;  $p < 0,0001$ ), quantité de sommeil (0,7 heure, IC 95 % 0,49, 0,94) ;  $p < 0,0001$ ), qualité du sommeil (18,6, IC 95 % 13,77, 23,45 ;  $p < 0,0001$ ) et somnolence diurne (-7,5, IC 95 % -10,86, -4,23 ;  $p < 0,0001$ ).

L'efficacité à long terme a été évaluée dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contre placebo, d'une durée de 26 semaines. Les résultats globaux ont été difficiles à interpréter en raison d'une interaction significative des centres de traitement et de la proportion élevée de données manquantes. On n'a pas pu démontrer de maintien de l'efficacité à 26 semaines par rapport au placebo.

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

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

L'absorption orale du ropinirole est rapide. La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50 % (36 % - 57 %). L'absorption orale du ropinirole comprimé pelliculé (à libération immédiate) est rapide avec des concentrations maximales obtenues en moyenne 1,5 heure après la prise. Un repas riche en graisses diminue la vitesse d'absorption du ropinirole, comme le montrent un retard du  $T_{\max}$  médian de 2,6 heures et une diminution moyenne de 25 % de la  $C_{\max}$ .

### **Distribution**

La liaison du ropinirole aux protéines plasmatiques est faible (10 à 40 %).

Conformément à sa grande lipophilie, le ropinirole présente un large volume de distribution (environ 7 l/kg).

### **Biotransformation**

Le ropinirole est principalement éliminé par l'enzyme CYP1A2 du cytochrome P450 et ses métabolites sont principalement éliminés dans l'urine. Le métabolite principal s'est révélé au minimum 100 fois moins puissant que le ropinirole dans les modèles animaux du fonctionnement dopaminergique.

### **Élimination**

Le ropinirole est éliminé de la circulation systémique avec une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 6 heures. L'augmentation de l'exposition systémique ( $C_{\max}$  et ASC) au ropinirole est à peu près proportionnelle dans la plage des doses thérapeutiques. On n'observe pas de modification de la clairance orale du ropinirole après administration orale unique et répétée. On a observé une importante variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques.

## Linéarité

La pharmacocinétique du ropinirole est linéaire globalement ( $C_{max}$  et ASC) dans la plage thérapeutique entre 0,25 mg et 4 mg, après une dose unique et après des doses répétées.

### **Caractéristiques liées à la population**

La clairance orale du ropinirole est réduite d'environ 15 % chez les patients âgés (65 ans ou plus) par rapport aux patients plus jeunes. Un ajustement de la posologie n'est pas nécessaire chez les personnes âgées.

### **Insuffisance rénale**

Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), on n'observe pas de modification de la pharmacocinétique du ropinirole.

Chez les patients en insuffisance rénale terminale recevant une hémodialyse régulière, la clairance orale du ropinirole est réduite d'environ 30 %. Les clairances orales des métabolites SKF-104557 et SKF-89124 ont elles aussi été réduites respectivement d'environ 80 % et 60 %. Dès lors, la dose maximale recommandée est limitée à 3 mg/jour chez les patients atteints de syndrome des jambes sans repos et à 18 mg/jour chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2).

### **Population pédiatrique**

Les données limitées de pharmacocinétique obtenues chez des adolescents (12 à 17 ans, n = 9) ont montré qu'après l'administration de dose unique 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 « Enfants et adolescents » de la 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).

## **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 maternelles 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 l'Humain (DMRH)), une augmentation de la mort fœtale à la dose de 90 mg/kg/j (approximativement 3 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH) et des malformations digitales 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 par rapport à la prise seule de L-Dopa.

### **Toxicologie**

Le profil toxicologique est principalement déterminé par l'activité pharmacologique du ropinirole : modifications du comportement, hypoprolactinémie, diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, ptosis et salivation. Seulement chez le rat albinos, une dégénérescence rétinienne, probablement associée à une augmentation de l'exposition à la lumière, a été observée au cours d'une étude à long terme portant sur l'administration de la plus forte dose (50 mg/kg/jour).

### **Génotoxicité**

On n'a pas observé de génotoxicité dans la batterie habituelle de tests in vitro et in vivo.

### **Carcinogénicité**

Au cours des études de deux ans conduites chez la souris et le rat à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour, il n'a pas été 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 sont considérées comme un phénomène propre à l'espèce et ne constituent pas un risque pour l'utilisation clinique du ropinirole.

### **Pharmacologie de sécurité**

Des études in vitro ont montré que le ropinirole inhibe les courants médiés par le gène hERG. L'IC<sub>50</sub> est 5 fois plus élevée que la concentration plasmatique maximale attendue chez les patients traités avec la plus forte dose recommandée (24 mg/jour) (voir rubrique 5.1).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

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

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

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon multidose en PEHD avec fermeture de sécurité pour les enfants (PP).

Sachet de gel de silice

21, 28, 84 et 126 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

##### **VIATRIS SANTE**

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 387 240 4 2 : 21 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 274 453 2 3 : 28 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 385 140 2 5 : 84 comprimés en flacon (PEHD).
- 34009 388 231 9 6 : 126 comprimés en flacon (PEHD).

#### **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