

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ROPINIROLE TEVA 2 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ropinirole.....	2 mg
Sous forme de chlorhydrate de ropinirole.....	2,28 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 103,19 mg de lactose et 0,1575 mg de lécithine (de soja) (E322).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimés pelliculés roses, ronds, légèrement bombés, gravés « R 2 » sur une face, l'autre face étant lisse.

## 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 l'instauration de la dopathérapie ;
  - 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

**Maladie de Parkinson**

#### Adultes

Il est recommandé d'adapter la posologie du ropinirole individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. ROPINIROLE TEVA 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 recommandée est de 0,25 mg de ropinirole, 3 fois par jour pendant 1 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	1,0
Dose de ropinirole quotidienne totale (mg)	0,75	1,5	2,25	3,0

### Poursuite du traitement

Après la phase d'instauration du traitement, la dose peut être augmentée chaque semaine de 0,5 à 1 mg de ropinirole 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 posologique (décrit plus haut).

Lorsque le ropinirole est administré en association à la lévodopa, la dose concomitante de lévodopa peut être progressivement réduite en fonction de la réponse symptomatique. Dans les essais cliniques, la dose de lévodopa a été progressivement réduite d'environ 20 % chez les patients traités par ropinirole en tant que traitement adjuvant. Chez les patients présentant une maladie de Parkinson à un stade avancé recevant le ropinirole en association avec la lévodopa, une dyskinésie est possible durant la phase initiale d'instauration du traitement par ropinirole. Dans les essais cliniques, il a été montré qu'une réduction de la dose de lévodopa peut améliorer la dyskinésie (voir également 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, 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).

Pour des doses non réalisables/faisables avec cette spécialité, d'autres dosages sont disponibles.

### **Syndrome des jambes sans repos**

### Adultes

Il est recommandé d'adapter la posologie individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Le ropinirole doit être administré au moment du coucher mais pas plus de 3 heures

avant celui-ci. Le ropinirole peut être pris au cours du repas afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

### Instauration du traitement (semaine 1)

La dose initiale recommandée est de 0,25 mg, une fois par jour (comme indiqué ci-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 suivant.

Les doses supérieures à 4 mg une fois par jour n'ont pas été étudiées chez les patients ayant un syndrome des jambes sans repos.

#### Adaptation posologique

Semaine	2	3	4	5*	6*	7*
Dose (mg)/jour en une prise	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	4,0

\* 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.

### **Informations générales pour toutes les indications thérapeutiques**

#### Insuffisants rénaux

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 mL/min), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie, aucune modification de la clairance du ropinirole n'ayant été observée chez ces patients.

#### Maladie de Parkinson

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. Ensuite, les augmentations de doses seront basées sur la tolérance et l'efficacité. Chez les patients régulièrement hémodialysés, la dose maximale recommandée est de 18 mg par jour. 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.

### Syndrome des jambes sans repos

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 une fois par jour. 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 3 mg par jour. 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.

### Personnes âgées

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.

### Population pédiatrique

ROPINIROLE TEVA n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de sécurité d'emploi et d'efficacité.

### Mode d'administration

Voie orale.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active, au soja, aux arachides 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**

Le ropinirole ne devra pas être utilisé pour traiter l'akathisie neuroleptique, 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).

### **Augmentation (aggravation du syndrome des jambes sans repos)**

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 et 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, au cours des activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome (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 prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement par ropinirole. Les patients ayant présenté une somnolence et/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 psychiatriques ou psychotiques majeurs ou ayant des antécédents de ces troubles ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques encourus.

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

Le développement de troubles du contrôle des impulsions doit être surveillé régulièrement. Les patients et leurs soignants doivent être informés de la possibilité d'apparition de symptômes comportementaux de type troubles du contrôle des impulsions, incluant une dépendance pathologique au jeu, une augmentation de la libido, une hypersexualité, des dépenses ou achats compulsifs, une boulimie et une alimentation compulsive, chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, dont ROPINIROLE TEVA. Une réduction posologique/un arrêt progressif doivent être envisagés en cas de développement de symptômes de ce type.

### **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/un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés en cas de survenue de tels symptômes.

### **Syndrome malin des neuroleptiques**

Des symptômes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés en cas d'arrêt brutal des agonistes dopaminergiques. C'est pourquoi il est recommandé d'arrêter le traitement progressivement (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, 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 sécrétion de sueur 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

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.

#### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, 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'utilisation concomitante de ces médicaments doit être évitée.

Une augmentation des concentrations plasmatiques du ropinirole a été observée chez les patientes traitées par de fortes doses d'estrogènes. Chez les patientes recevant déjà un traitement hormonal substitutif (THS), le traitement par le ropinirole peut être instauré de façon habituelle. Cependant, si le THS est arrêté ou introduit pendant le traitement par ropinirole, une adaptation de la posologie peut être nécessaire, en fonction de la réponse clinique.

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 une posologie de 2 mg, 3 fois par jour) la ciprofloxacine a augmenté la  $C_{max}$  et l'ASC du ropinirole, respectivement de 60 et 84 %, avec un risque potentiel d'événements 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 atteints de maladie de Parkinson, 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.

Fumer provoque une induction du métabolisme du 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 patients recevant l'association antagonistes de la 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 la femme enceinte. 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 humaine. 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**

ROPINIROLE TEVA a une influence importante 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 également rubrique 4.4).

#### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables qui ont été rapportés sont classés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : 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).

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

##### **Utilisation du ropinirole dans la maladie de Parkinson**

Les effets indésirables sont énumérés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Il est noté si ces effets indésirables ont été rapportés lors d'essais cliniques en monothérapie ou en association avec la lévodopa.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables des médicaments dans la maladie de Parkinson

Classe de systèmes d'organes	Fréquence			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angioedème, rash, prurit)
Affections psychiatriques		Hallucinations Traitement en association : confusion	Réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant délire, idée délirante, paranoïa	Agression <sup>1</sup> , syndrome de dysrégulation de la dopamine, manie (voir rubrique 4.4), troubles du contrôle des impulsions <sup>2</sup> (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveux	Somnolence Monothérapie : syncope Traitement en association : dyskinésie <sup>3</sup>	Sensations vertigineuses (y compris, vertige)	Accès de sommeil d'apparition soudaine, somnolence diurne excessive <sup>4</sup>	
Affections vasculaires			Hypotension orthostatique, hypotension <sup>5</sup>	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Hoquet	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Brûlures d'estomac Monothérapie : vomissements, douleur abdominale		

Affections hépatobiliaires				Réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques
Affections des organes de reproduction et du sein				Érection spontanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Monothérapie : ?dème périphérique (y compris, ?dème des jambes)		Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques (y compris, apathie, anxiété, dépression, fatigue, sécrétion de sueur et douleur) <sup>6</sup>

<sup>1</sup> L'agression a été associée à des réactions psychotiques ainsi qu'à des symptômes compulsifs.

<sup>2</sup> Troubles du contrôle des impulsions : jeu pathologique, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et compulsions alimentaires peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, dont ROPINIROLE TEVA (voir rubrique 4.4).

<sup>3</sup> Chez les patients ayant une maladie de Parkinson à un stade avancé, les dyskinésies peuvent survenir pendant la période d'instauration du traitement par ropinirole. Au cours des essais cliniques, il a été démontré qu'une diminution de la dose de lévodopa pouvait améliorer les dyskinésies (voir rubrique 4.2).

<sup>4</sup> Le ropinirole est associé à une somnolence et a été peu fréquemment associé à une somnolence diurne excessive et à des accès de sommeil d'apparition soudaine.

<sup>5</sup> L'hypotension orthostatique ou l'hypotension est rarement sévère.

<sup>6</sup> 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).

### **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 de l'essai en raison d'effets indésirables.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés à une fréquence ? 1,0 % 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.

### **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).**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence		
	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100)
Affections psychiatriques		Nervosité	Confusion
Affections du système nerveux		Syncope, somnolence, sensations vertigineuses (y compris vertige)	
Affections vasculaires			Hypotension orthostatique, hypotension
Affections gastro-intestinales	Vomissements, nausées	Douleur abdominale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	

**Effets indésirables rapportés lors d'autres essais cliniques sur le syndrome des jambes sans repos**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	
	Fréquent (? 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100)
Affections psychiatriques		Hallucinations
Affections du système nerveux	Augmentation, rebond en début de matinée (voir rubrique 4.4)	

**Données post-commercialisation**

Classe de systèmes d'organes	Fréquence		
	Peu fréquent (? 1/1 000, < 1/100)	Très rare (< 1/10 000)	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angio-œdème, rash, prurit).

Affections  
psychiatriques

Réactions  
psychotiques  
(autres que des  
hallucinations)  
incluant délire, idée  
délirante et  
paranoïa, syndrome  
de dysrégulation de  
la dopamine,  
agression\*

Affections du  
système nerveux

Somnolence diurne  
excessive, accès de  
sommeil d'apparition  
soudaine

Affections  
vasculaires

Hypotension  
orthostatique ou  
hypotension,  
rarement sévères

Affections  
respiratoires,  
thoraciques et  
médiastinales

Hoquet

Affections  
hépatobiliaires

Réactions  
hépatiques,  
principalement  
élévation des  
enzymes hépatiques

Affections des  
organes de  
reproduction et du  
sein

Érection spontanée

Troubles généraux  
et anomalies au site  
d'administration

Syndrome de  
sevrage aux  
agonistes  
dopaminergiques  
incluant apathie,  
anxiété, dépression,  
fatigue, sécrétion de  
sueur et douleur

\* L'agression a été associée à des réactions psychotiques ainsi que des symptômes compulsifs.

### **Troubles du contrôle des impulsions (fréquence indéterminée)**

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, dont ROPINIROLE TEVA (voir rubrique 4.4).

### **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.

La lécithine (de soja) peut très rarement provoquer des réactions allergiques.

### **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 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 : Dopaminergiques, Agonistes dopaminergiques, code ATC : N04BC04.**

### **Mécanisme d'action**

Le ropinirole est un agoniste dopaminergique non ergoté 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 l'efficacité du ropinirole versus placebo chez des patients présentant un syndrome de jambes sans repos, les effets sur les

scores de l'échelle IRLS (International Restless Syndrome Scale) ont été comparés à la 12<sup>e</sup> semaine par rapport à l'inclusion. La dose moyenne de ropinirole chez les patients présentant un syndrome des jambes sans repos modéré à sévère était de 2,0 mg/jour. Dans une analyse combinée de ces quatre études sur 12 semaines chez des patients présentant un syndrome des jambes sans repos modéré à sévère, la différence ajustée entre les traitements pour la variation entre l'inclusion et la semaine 12 du score total sur l'échelle IRLS en analyse LOCF (Last Observation Carried Forward) dans la population en intention de traiter a été de -4,0 points (IC à 95 % [-5,6 ; -2,4],  $p < 0,0001$  ; score moyen d'IRLS en analyse LOCF à l'inclusion et à la semaine 12 : ropinirole 28,4 et 13,5 ; placebo 28,2 et 17,4).

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'inclusion 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 : -15,2 (IC à 95 % [-19,37 ; -10,94] ;  $p < 0,0001$ ) pour les troubles du sommeil, 0,7 heure (IC à 95 % [0,49 ; 0,94] ;  $p < 0,0001$ ) pour la quantité de sommeil, 18,6 (IC à 95 % [13,77 ; 23,45] ;  $p < 0,0001$ ) pour la qualité du sommeil et -7,5 (IC à 95 % [-10,86 ; -4,23] ;  $p < 0,0001$ ) pour la somnolence diurne.

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

## **Étude de l'effet du ropinirole sur la repolarisation cardiaque**

Une étude approfondie basée sur l'intervalle QT conduite chez des volontaires sains de sexe masculin et féminin ayant reçu des doses de 0,5, 1, 2 et 4 mg de comprimés pelliculés de ropinirole (à libération immédiate) une fois par jour a montré une augmentation maximale de la durée de l'intervalle QT avec la dose de 1 mg de 3,46 millisecondes (estimation ponctuelle), comparativement au placebo. La limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 95 % pour l'effet moyen maximal était inférieure à 7,5 millisecondes. L'effet du ropinirole aux doses supérieures n'a pas fait l'objet d'une évaluation systématique.

Les données cliniques disponibles tirées d'une étude approfondie basée sur l'intervalle QT n'indiquent pas de risque d'allongement de l'intervalle QT aux doses de ropinirole allant jusqu'à 4 mg/jour.

Un risque d'allongement de l'intervalle QT ne peut pas être exclu, car il n'a pas été conduit d'étude approfondie basée sur cet intervalle à des doses allant jusqu'à 24 mg/jour.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50 % (36 % à 57 %). L'absorption orale du comprimé pelliculé de ropinirole (à libération immédiate) est rapide, avec une  $C_{\max}$  médiane de 1,5 heure après la prise de ropinirole. 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 ropinirole a un volume de distribution 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 du ropinirole de la circulation systémique est d'environ 6 heures en moyenne. Aucun changement dans la clairance orale 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.

## **Populations particulières**

### *Personnes âgées*

La clairance orale du ropinirole est réduite d'environ 15 % chez les patients âgés (65 ans ou plus) par rapport aux patients plus jeunes. Aucune adaptation posologique n'est 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), aucun changement de la pharmacocinétique du ropinirole n'est observé.

La clairance orale du ropinirole 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, la dose maximale recommandée est limitée à 3 mg/jour chez ces patients présentant un SJSR et à 18 mg/jour chez ces patients atteints de la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2).

### *Population pédiatrique examinée pour un syndrome des jambes sans repos*

Les données pharmacocinétiques limitées obtenues chez l'adolescent (12-17 ans, n = 9) ont montré que l'exposition systémique après administration d'une dose unique de 0,125 mg et 0,25

mg était identique à celle observée chez l'adulte (voir également rubrique 4.2 ; sous-paragraphe « Enfants et adolescents »).

### Grossesse

Il est attendu que les changements physiologiques pendant la grossesse (y compris une diminution de l'activité du CYP1A2) entraînent progressivement une augmentation de l'exposition systémique maternelle au ropinirole (voir 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'Homme, 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 entraîné une diminution du poids fœtal à la dose de 60 mg/kg/jour (ASC moyenne chez les rats approximativement 2 fois l'ASC la plus élevée à la dose maximale recommandée chez l'Homme [DMRH] pour la maladie de Parkinson et 15 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH pour le syndrome des jambes sans repos), une augmentation de la mort fœtale à la dose de 90 mg/kg/jour (approximativement 3 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH pour la maladie de Parkinson et 25 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH pour le syndrome des jambes sans repos) et des malformations des doigts à la dose de 150 mg/kg/jour (approximativement 5 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH pour la maladie de Parkinson et 40 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH pour le syndrome des jambes sans repos). Il n'a pas été mis en évidence d'effets tératogènes chez le rat à la dose de 120 mg/kg/jour (approximativement 4 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH pour la maladie de Parkinson et 30 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH pour le syndrome des jambes sans repos) et aucun indice ne laisse supposer un effet durant l'organogenèse chez le lapin lorsque le ropinirole est administré seul à la dose de 20 mg/kg (9,5 fois la C<sub>max</sub> humaine moyenne à la DMRH). Cependant, chez le lapin, le ropinirole à la dose de 10 mg/kg (4,8 fois la C<sub>max</sub> humaine moyenne 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 comparé à la prise seule de L-Dopa.

### Toxicologie

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

### Génotoxicité

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

### Cancérogénicité

Des études menées 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 seuls effets liés au ropinirole étaient une hyperplasie des cellules de Leydig et des adénomes

testiculaires dus à l'effet hypoprolactinémiant du ropinirole. Ces lésions ont été considérées comme un phénomène spécifique d'espèce et ne constituent pas un risque pour l'utilisation clinique du ropinirole.

## **Pharmacologie de sécurité**

Des études in vitro ont montré que le ropinirole inhibe les canaux hERG.

Maladie de Parkinson : la  $CI_{50}$  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).

Syndrome des jambes sans repos : la  $CI_{50}$  est au moins 30 fois plus élevée que la concentration plasmatique maximum attendue pour des patients traités aux plus fortes doses recommandées (4 mg/jour) (voir rubrique 5.1).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

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

#### Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

#### Pelliculage du comprimé :

OPADRY II 85G34363 : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc, lécithine (de soja) (E322), carmin (E120), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer noir (E172).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

18 mois.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. A conserver dans l'emballage d'origine.

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

Plaquettes en OPA/Aluminium/PVC-aluminium. Les présentations disponibles sont les suivantes :

15, 21, 28, 30, 60, 84, 90 et 100 comprimés pelliculés sous plaquettes.

50 comprimés pelliculés sous plaquettes pour délivrance à l'unité (conditionnement hospitalier).

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 MARCHÉ**

### **TEVA SANTE**

100-110 ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE  
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 393 054 4 8 : 15 comprimés sous plaquettes (aluminium-OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 393 055 0 9 : 21 comprimés sous plaquettes (aluminium-OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 393 056 7 7 : 28 comprimés sous plaquettes (aluminium-OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 393 057 3 8 : 30 comprimés sous plaquettes (aluminium-OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 393 059 6 7 : 60 comprimés sous plaquettes (aluminium-OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 393 060 4 9 : 84 comprimés sous plaquettes (aluminium-OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 393 061 0 0 : 90 comprimés sous plaquettes (aluminium-OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 393 062 7 8 : 100 comprimés sous plaquettes (aluminium-OPA/Aluminium/PVC).
- 34009 216 040 0 9 : 50 comprimés sous plaquettes (aluminium-OPA/Aluminium/PVC).

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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.