

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Ropinirole Viatris 0,25 mg comprimés pelliculés
Ropinirole Viatris 0,5 mg comprimés pelliculés
Ropinirole Viatris 1 mg comprimés pelliculés
Ropinirole Viatris 2 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 0,25 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate).
Chaque comprimé pelliculé contient 0,5 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate).
Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate).
Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate).

Excipients 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

Ropinirole Viatris 0,25 mg : Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, biconvexes, oblongs, comportant une barre de cassure des deux côtés.

Ropinirole Viatris 0,5 mg : Comprimés pelliculés jaunes, biconvexes, oblongs, comportant une barre de cassure des deux côtés.

Ropinirole Viatris 1 mg : Comprimés pelliculés verts, biconvexes, oblongs, comportant une barre de cassure des deux côtés.

Ropinirole Viatris 2 mg : Comprimés pelliculés rose pâle, biconvexes, oblongs, comportant une barre de cassure des deux côtés.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la maladie de Parkinson dans les conditions suivantes :

- Traitement initial en monothérapie, pour retarder l'introduction de la lévodopa
- En association avec la lévodopa, en cours de maladie, quand l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient irrégulier et que des fluctuations de l'effet thérapeutique surviennent (fluctuations de type « fin de dose » ou « 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

Il est recommandé d'adapter la posologie individuellement, en fonction de l'efficacité et de la

tolérance.

Maladie de Parkinson

Ropinirole Viatris doit être pris trois fois par jour, de préférence lors des repas pour améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Instauration du traitement

Pendant la première semaine, la posologie initiale de ropinirole doit être de 0,25 mg trois fois par jour (t.i.d.). La posologie de ropinirole peut ensuite être augmentée – par incréments de 0,25 mg t.i.d. – selon le schéma suivant:

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

Schéma thérapeutique

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

La réponse au traitement peut être attendue à une dose quotidienne de 3 mg à 9 mg de ropinirole. Si cette dose ne suffit pas à obtenir ou à maintenir la maîtrise des symptômes, elle peut être portée jusqu'à un maximum de 24 mg/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, il faut envisager un nouvel ajustement de la dose (voir ci-dessus).

Lorsque le ropinirole est administré comme traitement adjuvant à la lévodopa, la dose concomitante de lévodopa peut être progressivement réduite en fonction de la réponse symptomatique. Dans les études cliniques, la dose de lévodopa a été progressivement réduite d'environ 20% chez les patients recevant du ropinirole comme traitement adjuvant.

Chez les patients atteints de maladie de Parkinson avancée recevant du ropinirole combiné à de la lévodopa, des dyskinésies peuvent se produire pendant la titration initiale du ropinirole. Il a été démontré dans les études cliniques qu'une réduction de la dose de lévodopa peut améliorer la dyskinésie (voir rubrique 4.8).

Lorsque le ropinirole est utilisé en remplacement d'un autre agoniste dopaminergique, l'interruption de ce dernier doit se faire selon les recommandations du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché avant de commencer le traitement par le ropinirole.

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

Syndrome des jambes sans repos

Il est préférable de prendre Ropinirole Viatris immédiatement avant le coucher, mais la dose peut être prise jusqu'à 3 heures avant. Ropinirole Viatris peut être pris au cours du repas afin d'améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Instauration du traitement (semaine 1)

La posologie initiale recommandée est de 0,25 mg une fois par jour (administrée comme ci-

dessus) pendant 2 jours. Si elle est bien tolérée, elle doit passer à 0,5 mg une fois par jour pendant le reste de la semaine 1.

Schéma thérapeutique (à partir de la semaine 2)

Une fois le traitement instauré, la posologie quotidienne doit être augmentée jusqu'à obtenir la réponse thérapeutique optimale. La posologie moyenne dans les essais cliniques portant sur des patients présentant un syndrome des jambes sans repos modéré à sévère était de 2 mg une fois par jour.

La posologie peut être portée à 1 mg une fois par jour lors de la semaine 2. Elle peut ensuite être augmentée de 0,5 mg par semaine au cours des deux semaines suivantes jusqu'à atteindre 2 mg une fois par jour. Chez certains patients, la posologie peut être portée progressivement à un maximum de 4 mg une fois par jour pour obtenir l'amélioration optimale. Dans les essais cliniques, la posologie était augmentée de 0,5 mg chaque semaine jusqu'à atteindre 3 mg une fois par jour, puis de 1 mg jusqu'à la posologie maximum recommandée de 4 mg une fois par jour, comme illustré au tableau 1.

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

Tableau 1: Ajustement de la dose

Semaine	2	3	4	5*	6*	7*
Dose (mg)/une fois par jour	1	1,5	2	2,5	3	4

* Pour obtenir l'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 doit être évaluée après 12 semaines de traitement, et la nécessité de la poursuite du traitement doit être reconsidérée. Si celui-ci est interrompu pendant plus de quelques jours, il convient de reprendre l'ajustement de la dose comme décrit ci-dessus.

Informations générales concernant les indications pour la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos

Enfants et adolescents

L'utilisation du ropinirole n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, compte tenu de l'absence de données concernant sa sécurité et son efficacité.

Patients 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 titrée individuellement, en surveillant soigneusement la tolérance, jusqu'à l'obtention de la réponse clinique optimale.

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'a pas observé de modification de la clairance du ropinirole, ce qui indique qu'il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie dans cette population.

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

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 journalières, dans certains cas sans signes avant-coureurs, a été rapporté peu fréquemment. Dans certains cas, ces épisodes sont survenus sans signe prémonitoire ni prise de conscience par les patients. Il faut donc informer ceux-ci 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 de la posologie ou un arrêt du traitement 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 de la dopamine qu'après une évaluation attentive du rapport risque/bénéfice.

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 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 surveillés régulièrement pour dépister le développement de manie. Patients et soignants doivent être informés que les symptômes de manie peuvent survenir avec ou sans les symptômes des troubles du contrôle des impulsions chez des patients traités par Ropinirole Viatris. La réduction de la dose ou l'interruption progressive du traitement doit être envisagée en cas de développement de ces symptômes.

Syndrome malin des neuroleptiques

Des symptômes évoquant un syndrome malin des neuroleptiques ont été signalés lors de l'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique. Il est dès lors recommandé de diminuer la posologie progressivement (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 induite par les neuroleptiques, 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 p. 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 dose ou l'arrêt du traitement.

Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques (SSAD)

Un SSAD a été rapporté avec des agonistes dopaminergiques, y compris le ropinirole (voir rubrique 4.8).

En cas d'arrêt du traitement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, la dose de ropinirole doit être diminuée de manière progressive (voir rubrique 4.2). Des données limitées suggèrent que les patients atteints de troubles du contrôle des impulsions et les patients recevant une dose quotidienne élevée et/ou des doses cumulées élevées d'agonistes dopaminergiques peuvent être exposés à un risque plus élevé de développer un SSAD. Les symptômes de sevrage sont notamment l'apathie, l'anxiété, la dépression, la fatigue, la transpiration excessive, la douleur et l'absence de réponse à la lévodopa.

Avant la diminution progressive de la dose et l'arrêt de l'administration de ropinirole, les patients doivent être informés des symptômes de sevrage possibles. Les patients doivent être soumis à une surveillance étroite durant la diminution progressive de la dose et lors de l'arrêt de l'administration. En cas de symptômes de sevrage sévères et/ou persistants, la réadministration temporaire de ropinirole à la dose efficace minimale peut être envisagée.

Hallucinations

Les hallucinations sont un effet indésirable connu du traitement par agoniste dopaminergique et lévodopa. Les patients doivent être informés que des hallucinations peuvent se produire.

Excipients

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase totale ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

Aucune interaction pharmacocinétique n'a été observée entre le ropinirole et la lévodopa ou le dompéridone, nécessitant un ajustement de la posologie de ces médicaments.

Étant donné que les neuroleptiques et les autres antagonistes de la dopamine à activité centrale, tels que le sulpiride ou le métoclopramide, peuvent réduire l'efficacité du ropinirole, l'utilisation concomitante de ces médicaments doit être évitée.

Une élévation des taux plasmatiques de ropinirole a été observée chez les patientes traitées par de fortes doses d'oestrogènes. Chez les patientes recevant déjà un traitement hormonal substitutif (THS), l'administration de ropinirole peut être entamée de façon normale. Toutefois, une adaptation de la posologie du ropinirole pourrait être nécessaire, au regard de la réponse clinique, si la THS est arrêtée ou introduite pendant le traitement par le ropinirole.

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Dans une étude pharmacocinétique (menée avec le ropinirole à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour chez des patients parkinsoniens) 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. Dès lors, chez les patients déjà traités par du ropinirole, il peut être nécessaire d'ajuster la dose de 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 la posologie de 2 mg, 3 fois par jour) et la théophylline (substrat du CYP1A2) n'a pas mis en évidence de modification de la pharmacocinétique du ropinirole ou de la théophylline.

Comme on sait que le tabagisme accélère le métabolisme par le CYP1A2, la posologie du ropinirole peut devoir être adaptée si les patients arrêtent ou commencent une consommation de tabac en cours de traitement.

Des cas de déséquilibre de l'INR ont été signalés chez des patients qui recevaient des antagonistes de la vitamine K et du ropinirole en association. La surveillance clinique et biologique (INR) doit être renforcée.

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 du 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 pour 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 substances liées au ropinirole ont été transférées dans le lait de rates allaitantes. On ne sait pas si le ropinirole et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité 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 concernant l'effet du ropinirole sur la fertilité humaine. Dans les études de fertilité sur les rates, des effets ont été observés sur l'implantation mais aucun effet n'a été observé sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

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

Il convient de conseiller aux patients qui connaissent (ou ont connu) des hallucinations, une somnolence et/ou des endormissements soudains au cours d'un traitement par ropinirole de s'abstenir de conduire ou de s'engager dans des activités (p. ex. l'utilisation de machines) au cours desquelles une altération de la vigilance est susceptible de faire courir, à eux-mêmes ou à d'autres personnes, un risque de blessure grave ou de décès. Cette précaution s'applique jusqu'à la disparition de ces épisodes récidivants d'endormissement soudain ou de somnolence (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par ordre de fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10000$) ; 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 menés auprès de patients présentant un syndrome des jambes sans repos, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été les 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 du ropinirole rapportés à une fréquence supérieure ou égale à 1% 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 du médicament rapportés dans le cadre 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 posturale, hypotension
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Vomissements, nausées
Fréquent	Douleur abdominale
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

Troubles 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 antinauséeux 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 dans le traitement de la maladie de Parkinson. Les effets indésirables rapportés sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par ordre de fréquence. Ces effets ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques avec le ropinirole utilisé en monothérapie ou en traitement adjuvant à la lévodopa.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; 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, angioedème, éruption cutanée, prurit).

Affections psychiatriques

Fréquent : hallucinations.

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

Fréquence indéterminée : agressivité*, syndrome de dysrégulation dopaminergique, manie (voir rubrique 4.4), troubles du contrôle des impulsions** (voir rubrique 4.4).

*L'agressivité a été associée

à des réactions psychotiques ainsi qu'à des symptômes compulsifs.

**Troubles du contrôle des impulsions : le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou achats compulsifs, la frénésie alimentaire et l'alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par agonistes dopaminergiques, dont fait partie Ropinirole Viatris (voir rubrique 4.4).

Utilisation en association :

Fréquent : confusion.

Affections du système nerveux

Très fréquent : somnolence.

Fréquent : étourdissements (incluant les vertiges).

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

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

Utilisation en monothérapie :

Très fréquent : syncope

Utilisation en association :

Très fréquent : dyskinésie. Chez les patients se trouvant à un stade avancé de la maladie de Parkinson, des dyskinésies peuvent apparaître pendant la titration initiale du ropinirole. Les essais cliniques montrent 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 ou l'hypotension orthostatique est rarement sévère.

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 : oedème périphérique (y compris dans les jambes).

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

Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques

Des effets indésirables non moteurs peuvent apparaître lorsque l'on réduit progressivement ou que l'on arrête les agonistes dopaminergiques, notamment 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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les symptômes d'un surdosage en ropinirole sont liés à son activité dopaminergique. Ils peuvent être soulagés par un traitement adéquat faisant appel aux antagonistes de la dopamine, tels que des neuroleptiques ou du métoclopramide.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents dopaminergiques, agoniste de la dopamine. Code ATC : N04BC04.

Mécanisme d'action

Le ropinirole est un agoniste de la dopamine D₂/D₃ non dérivé de l'ergoline, qui stimule les récepteurs dopaminergiques du striatum.

Ropinirole soulage les symptômes du déficit en dopamine qui caractérise la maladie de Parkinson en stimulant les récepteurs dopaminergiques du striatum.

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

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, 1, 2 et 4 mg de ropinirole sous forme de 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 (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 d'allongement de l'intervalle QT pour des doses de ropinirole jusqu'à 4 mg/jour. Le risque d'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu car aucune étude n'a été menée sur l'intervalle QT à des doses allant jusqu'à 24 mg/jour.

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 sujets 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 jugée de façon pragmatique (population dite « ITT » ou « en intention de traiter ») et avec report de la dernière observation (RDO) était de - 4,0 points (IC 95 % -5,6, -2,4, $p < 0,0001$; scores IRLS moyens 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 polysomnographique contrôlée par placebo et d'une durée de 12 semaines menée 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 à 57 %). L'absorption orale du ropinirole sous forme de comprimé pelliculé (à libération immédiate) est rapide avec une C_{max} obtenue 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 principal de ceux-ci 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 AUC) 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 AUC) 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

Des données pharmacocinétiques limitées obtenues chez des adolescents (12 à 17 ans, n = 9) ont révélé que l'exposition systémique consécutive à l'administration de doses uniques de 0,125 mg et 0,25 mg était similaire à celle observée chez les adultes (voir également rubrique 4.2 ; alinéa « Enfants et adolescents »).

pédiatrique

Grossesse Des changements physiologiques liés à la grossesse (dont une baisse de l'activité

des CYP1A2) devraient progressivement conduire à une exposition systémique maternelle accrue au ropinirole (voir également 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 en raison de l'effet hypoprolactinémiant du ropinirole. Il convient de noter que la prolactine n'est pas essentielle pour l'implantation chez l'humain.

L'administration de ropinirole à des rates gestantes à des doses toxiques pour la mère a entraîné une diminution du poids du fœtal à 60 mg/kg/jour (ASC moyenne chez le rat est environ 2 fois plus élevée que l'ASC la plus élevée à la Dose Maximale Recommandée chez les Humains (DMRH)), une augmentation de la mortalité fœtale à 90 mg/kg/jour (environ 3 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH) et des malformations des doigts à 150 mg/kg/jour (environ 5 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH). Il n'y a eu aucun effet tératogène chez le rat à 120 mg/kg/jour (environ 4 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH) et aucune indication d'un quelconque effet durant l'organogenèse chez le lapin lorsque le ropinirole était administré seul à la dose de 20 mg/kg (9,5 fois la Cmax moyenne chez l'humain à la DMRH). Néanmoins, chez le lapin, l'administration concomitante de 10 mg/kg de ropinirole (4,8 fois la Cmax moyenne humaine à la DMRH) et de L-dopa par voie orale a induit une augmentation de l'incidence et de la sévérité des malformations des doigts par rapport à l'administration de L-dopa seule.

Toxicologie

Le profil toxicologique du ropinirole est principalement déterminé par l'activité pharmacologique du ropinirole: modifications du comportement, hypoprolactinémie, diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, ptôsis et salivation. Seulement chez des rats 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 répétée à la dose la plus élevée (50 mg/kg/jour).

Génotoxicité

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

Pouvoir cancérogène

Dans modèles faisant appel à des souris et à des rats, des études d'une durée de deux ans ont été menées à des dosages allant jusqu'à 50 mg/kg/jour. L'étude de la souris n'a pas révélé d'effet cancérogène. Chez le rat, les seules lésions liées au ropinirole étaient une hyperplasie des cellules de Leydig et un adénome testiculaire, résultant de l'action hypoprolactinémique du ropinirole. Ces lésions sont considérées comme un phénomène spécifique à l'espèce et ne représentent 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'IC₅₀ 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

Cœur du comprimé:

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Croscarmellose sodique
Hypromellose
Stéarate de magnésium

Enrobage:

0,25 mg:
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Polysorbate

0,5 mg:

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol
Oxyde de fer jaune (E172)

1 mg:

Hypromellose
Macrogol
Oxyde de fer jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Indigo carmine (E132)

2 mg:

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

Récipient multidose en HDPE muni d'une fermeture résistant aux enfants (PP)

Absorbant constitué de gel de silice

Ropinirole Viatris 0,25 mg : 12, 21, 28, 84 et 126 comprimés pelliculés
Ropinirole Viatris 0,5 mg : 21, 28, 84 et 126 comprimés pelliculés
Ropinirole Viatris 1 mg : 21, 28, 84 et 126 comprimés pelliculés

Ropinirole Viatris 2 mg : 21, 28, 84 et 126 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et 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 GX
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

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

Ropinirole Viatris 0,25 mg: BE315594
Ropinirole Viatris 0,5 mg: BE315603
Ropinirole Viatris 1 mg: BE315612
Ropinirole Viatris 2 mg: BE315621

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

Date de première autorisation: 25/03/2008
Date de dernier renouvellement: 18/03/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

04/2024
Date de l'approbation: 06/2024