1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ROPINIROLE BIOGARAN LP 8 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ropinirole..... 8 mg
Sous forme de chlorhydrate de ropinirole..... 9,121 mg

Pour un comprimé pelliculé à libération prolongée.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération prolongée.

Comprimé rouge, ovale, biconvexe, d'une dimension approximative 19,2 x 10,2 mm et d'une épaisseur approximative de 5,2 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Maladie de Parkinson dans les conditions suivantes :

- traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise à 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 »).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Les comprimés pelliculés à libération prolongée de ROPINIROLE BIOGARAN LP doivent être pris 1 fois par jour et à la même heure chaque jour. Les comprimés pelliculés à libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

Les comprimés pelliculés à libération prolongée de ROPINIROLE BIOGARAN LP doivent être avalés en entier. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés ou divisés.

Initiation du traitement

La dose initiale de ropinirole sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée est de 2 mg/jour en une seule prise pendant la première semaine. La dose sera ensuite augmentée à 4 mg une fois par jour à partir de la seconde semaine de traitement. Une réponse thérapeutique peut être observée dès 4 mg par jour de ropinirole sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée.

Lors de l'instauration de traitement par une dose de 2 mg/jour de ropinirole sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée si les patients éprouvent des effets indésirables qu'ils ne peuvent pas tolérer, leur traitement pourra être substitué par du ropinirole comprimé à libération immédiate avec une dose quotidienne plus faible divisée en trois prises par jour.

Poursuite du traitement

Les patients devront être maintenus à la dose la plus faible de ropinirole sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée permettant d'obtenir un contrôle des symptômes.

Si ce contrôle n'est pas suffisant ou maintenu à 4 mg une fois par jour, la dose journalière de ropinirole sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée peut être augmentée par palier de 2 mg par semaine (ou sur une durée plus longue), jusqu'à atteindre une dose quotidienne de 8 mg en une seule prise par jour de ropinirole sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée.

Si le contrôle des symptômes n'est toujours pas suffisant ou maintenu à 8 mg une fois par jour de ropinirole sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée, la dose journalière peut être augmentée par palier de 2 mg ou 4 mg toutes les deux semaines ou plus. La dose maximale quotidienne de ropinirole sous forme de comprimé pelliculé à libération prolongée est de 24 mg/j.

Il est recommandé de prescrire aux patients le nombre minimum de comprimés pelliculés à libération prolongée nécessaires pour atteindre la dose optimale en utilisant les plus forts dosages de ROPINIROLE BIOGARAN LP.

Si le traitement est interrompu pendant 1 jour ou plus d'un jour, il devra être envisagé de ré-instaurer le traitement selon le schéma d'« initiation du traitement » ci-dessus.

Lorsque ROPINIROLE BIOGARAN LP comprimé pelliculé à libération prolongée est administré en association à la lévodopa, la dose de lévodopa peut être progressivement réduite en fonction de la réponse clinique. Dans les essais cliniques, la dose de lévodopa a été progressivement réduite d'environ 30 % chez les patients recevant simultanément des comprimés pelliculés à libération prolongée de ropinirole. A un stade avancé de la maladie de Parkinson, chez les patients recevant du ropinirole comprimés à libération prolongée en association à la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase d'initiation de traitement par ropinirole comprimé pelliculé à libération prolongée. 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 qui s'y rattachent avant de commencer le traitement par le ropinirole.

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

Substitution de ropinirole sous forme de comprimé à libération immédiate par ROPINIROLE BIOGARAN LP comprimé pelliculé à libération prolongée

Le ropinirole sous forme de comprimé à libération immédiate peut être remplacé du jour au lendemain par ROPINIROLE BIOGARAN LP comprimé pelliculé à libération prolongée. La dose de ROPINIROLE BIOGARAN LP comprimé pelliculé à libération prolongée doit être choisie en fonction de la dose quotidienne totale de ropinirole sous forme de comprimé à libération

immédiate que le patient prenait, selon le tableau d'équivalence de doses suivant :

Dose quotidienne totale (mg) de ropinirole sous forme de comprimé à libération immédiate	Dose quotidienne totale (mg) de ROPINIROLE BIOGARAN LP, comprimé pelliculé à libération prolongée
0,75 - 2,25	2
3 - 4,5	4
6	6
7,5 - 9	8
12	12
15 - 18	16
21	20
24	24

Après substitution par ROPINIROLE BIOGARAN LP comprimé pelliculé à libération prolongée, la dose peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique (voir « Initiation du traitement » et « Poursuite du traitement » ci-dessus).

Enfants et adolescents

ROPINIROLE BIOGARAN LP n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans en raison de l'absence de données de tolérance et d'efficacité.

Sujets âgés

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

Chez les patients de 75 ans et plus, une augmentation plus lente de la dose peut être envisagée durant l'instauration du traitement.

Insuffisants rénaux

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

Une étude sur l'utilisation du ropinirole chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (patients sous hémodialyse) a montré qu'un ajustement de la dose chez ces patients est nécessaire selon la description ci-après : la dose initiale recommandée de ROPINIROLE BIOGARAN LP est de 2 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 BIOGARAN LP 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.

Mode d’administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Somnolence et accès de sommeil d'apparition soudaine

Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par ropinirole particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été rapporté (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement avec ropinirole. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser des machines. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

Troubles psychiques ou psychotiques

Les patients présentant des antécédents ou ayant des troubles psychiques ou psychotiques caractérisés 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 à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et les compulsions alimentaires chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, dont ROPINIROLE BIOGARAN LP. Une réduction de la dose ou un arrêt progressif du traitement doit être envisagé(e) en cas de survenue de tels symptômes.

Manie

Les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de manie. Les patients et les soignants doivent être informés que les symptômes de manie peuvent apparaître avec ou sans les symptômes des troubles du contrôle des impulsions chez les patients traités par ROPINIROLE BIOGARAN LP. 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).

Transit intestinal accéléré

Les comprimés de ROPINIROLE BIOGARAN LP sont conçus pour libérer le médicament sur une période de 24 heures. En cas de transit intestinal accéléré, il peut y avoir un risque de libération incomplète du médicament et de passage de résidus de médicament dans les selles.

Hypotension

En raison du risque d'hypotension, une surveillance de la pression artérielle est recommandée, en particulier à l'initiation 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 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 des 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

Ce médicament contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire 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'estrogènes. Chez les patientes recevant déjà une hormonothérapie substitutive, le traitement par le ropinirole peut être commencé de façon habituelle. Toutefois, une adaptation de la posologie du ropinirole pourra être nécessaire, au regard de la clinique, en cas de début ou d'arrêt de l'hormonothérapie substitutive.

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Dans une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints de maladie de Parkinson (avec du ropinirole comprimé à libération immédiate à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour), la ciprofloxacine a augmenté la C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) du ropinirole, respectivement

de 60 et 84 %, avec un risque potentiel d'effets indésirables.

Ainsi, chez les patients recevant déjà du ropinirole, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du ropinirole quand des médicaments inhibiteurs du CYP1A2 (tels que la ciprofloxacine, l'énoxacine ou la fluvoxamine) sont introduits ou arrêtés.

Une étude d'interaction pharmacocinétique menée chez des patients parkinsoniens, entre le ropinirole comprimé à libération immédiate (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 de l'isoenzyme CYP1A2. Ainsi, lorsqu'un patient arrête ou commence à fumer pendant un traitement par ropinirole, une adaptation de la posologie peut être nécessaire.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables qui ont été rapportés sont classés ci-dessous par système organe et par fréquence. Il est précisé si ces effets indésirables ont été rapportés dans les essais cliniques en

cas de monothérapie ou en association à la lévodopa.

Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent (? 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), indéterminé (ne pouvant pas être estimé à partir des données disponibles).

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés soit lors des essais cliniques dans la maladie de Parkinson avec des doses de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée ou de ropinirole sous forme de comprimé à libération immédiate allant jusqu'à 24 mg par jour, soit après commercialisation :

	En monothérapie	**En association**
Affections du système immunitaire		
Indéterminé	Réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angiœdème, éruption cutanée, prurit)	
Affections psychiatriques		
Fréquent	Hallucinations	
		Confusion
Peu fréquent	Réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant délires, illusions, paranoïa	
Indéterminé	Troubles du contrôle des impulsions : jeu pathologique (compulsion au jeu), augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et compulsions alimentaires peuvent apparaître chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques, incluant ROPINIROLE BIOGARAN LP (voir rubrique 4.4)	
Indéterminé	Manie (voir rubrique 4.4)	
Indéterminé	Agression*	
Indéterminé	Syndrome de dysrégulation dopaminergique	
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Somnolence	Somnolence**
	Syncope	Dyskinésie***
Fréquent	Sensations vertigineuses (incluant des vertiges), accès de sommeil d'apparition soudaine	
Peu fréquent	Somnolence diurne excessive	
Affections vasculaires		
Fréquent		Hypotension orthostatique, hypotension
Peu fréquent	Hypotension orthostatique, hypotension	
Affections gastro-intestinales		

Très fréquent	Nausées	Nausées****
Fréquent	Constipation, pyrosis	
	Vomissements, douleurs abdominales	
Affections hépatobiliaires		
Indéterminé	Réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fréquent	Œdèmes périphériques	
	Œdèmes des membres inférieurs	
Indéterminé	Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques (incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs)*****	
Affections des organes de reproduction et du sein		
Indéterminée	Érection spontanée	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Peu fréquent	Hoquet	

* Les agressions ont été associées aussi bien à des réactions psychotiques qu'à des symptômes compulsifs.

** La somnolence a été rapportée très fréquemment dans les essais cliniques avec les doses à libération immédiate utilisées en association, et fréquemment dans les essais cliniques avec les doses à libération prolongée utilisées en association.

*** Chez les patients ayant une maladie de Parkinson à un stade avancé, les dyskinésies peuvent survenir pendant la période d'initiation du traitement par ropinirole. Dans les essais cliniques, il a été montré qu'une diminution de la dose de lévodopa peut améliorer les dyskinésies (voir rubrique 4.2).

**** Les nausées ont été rapportées très fréquemment dans les essais cliniques avec les doses à libération immédiate utilisées en association, et fréquemment dans les essais cliniques avec les doses à libération prolongée utilisées en association.

***** 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 pourront être atténués par un traitement approprié par des antagonistes

dopaminergiques, tels que les neuroleptiques ou le métoclopramide.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AGONISTE DOPAMINERGIQUE, code ATC : N04BC04.

Mécanisme d'action

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

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 et sécurité clinique

Dans un essai croisé en trois périodes, en double aveugle en monothérapie, d'une durée de 36 semaines et mené chez 161 patients parkinsoniens au stade initial de leur maladie, une non?infériorité du ropinirole comprimé à libération prolongée par rapport au ropinirole comprimé à libération immédiate a été démontrée en monothérapie sur le critère d'évaluation principal : différence entre traitements de la modification par rapport à l'état initial du score moteur de l'échelle UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale).

La différence moyenne ajustée entre le ropinirole comprimé à libération prolongée et le ropinirole comprimé à libération immédiate, entre l'état initial et la fin de l'étude, a été de -0,7 points ($IC_{95\%}$ [?1,51 ; 0,10], p = 0,0842) (une marge de non-infériorité de 3 points au niveau du score moteur de l'échelle UPDRS ayant été définie).

Après substitution du jour au lendemain par une dose comparable de la deuxième formulation, il n'y a eu aucune différence du profil de tolérance et moins de 3 % des patients ont nécessité une adaptation de la posologie (toutes les adaptations de posologie étaient des augmentations d'un palier. Aucun patient n'a nécessité une diminution de la posologie).

Dans un essai en groupes parallèles, en double aveugle, contrôlé contre placebo, d'une durée de 24 semaines, chez des patients présentant une maladie de Parkinson non contrôlée de manière optimale par la lévodopa et prenant ropinirole comprimé à libération prolongée, une supériorité statistiquement et cliniquement significative par rapport au placebo a été démontrée sur le critère d'évaluation principal : modification par rapport à l'état initial de la période « off » à l'éveil (différence moyenne ajustée entre traitements : -1,7 heure ($IC_{95\ \%}$ [-2,34; -1,09], p 0,0001)). Ce résultat a été étayé par les critères secondaires d'efficacité : modification par rapport à l'état initial de la période « on » totale à l'éveil (+1,7 heure ($IC_{95\ \%}$ [1,06; 2,33], p 0,0001)) et de la période « on » totale à l'éveil sans dyskinésies gênantes (+1,5 heure ($IC_{95\ \%}$ [0,85; 2,13], p 0,0001)).

Il est à noter qu'il n'y a pas eu d'augmentation par rapport à l'état initial de la période « on » totale à l'éveil avec dyskinésies gênantes ni au niveau des données du carnet patient, ni au niveau des items de l'échelle UPDRS.

Etude de l'effet du ropinirole sur la repolarisation cardiaque

Une étude approfondie conduite chez des volontaires sains, hommes et femmes, recevant les doses 0,5 mg, 1 mg, 2 mg et 4 mg de ropinirole comprimé pelliculé (à libération immédiate) une fois par jour a montré, par rapport au placebo, une augmentation maximum de la durée de

l'intervalle QT de 3,46 millisecondes (meilleur estimateur de la vraie différence) à la dose de 1 mg. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le plus grand effet moyen était inférieure à 7,5 millisecondes. L'effet du ropinirole à des doses plus élevées n'a pas été systématiquement évalué.

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

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50 % (36 % - 57 %). Après une administration orale de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, les concentrations plasmatiques ont augmenté lentement, avec une C_{max} généralement atteinte entre 6 et 10 heures (médiane).

Une étude menée chez 25 patients parkinsoniens recevant 12 mg de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée administrés une fois par jour, a montré qu'un repas riche en graisse augmente l'exposition systémique au ropinirole. En moyenne l'ASC a été augmentée de 20 % et la C_{max} de 44 %. Le T_{max} a été retardé de 3,0 heures. Cependant, il est peu probable que ces changements soient cliniquement pertinents (comme, par exemple, par une augmentation de l'incidence des événements indésirables).

Pour la même dose quotidienne, l'exposition systémique du ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée est identique à celle du ropinirole sous forme de comprimé à libération immédiate.

Distribution

La fixation du ropinirole aux protéines plasmatiques est faible (10 - 40 %). En raison de sa forte lipophilie, le volume de distribution du ropinirole est important (environ 7 l/kg).

Biotransformation

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

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne du ropinirole de la circulation systémique est d'environ 6 heures. L'exposition systémique au ropinirole (C_{max} et Aire Sous la Courbe) augmente proportionnellement avec la dose dans la fourchette thérapeutique.

Aucun changement dans la clairance du ropinirole n'est observé après une administration orale unique ou répétée. Une large variabilité inter-individuelle des paramètres pharmacocinétiques a été observée.

Après administration de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, la variabilité inter?individuelle de la C_{max} était entre 30 % et 55 % et de l'ASC entre 40 % et 70 %, à l'état d'équilibre.

Insuffisants rénaux

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

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

Grossesse

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité sur la reproduction

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

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

Toxicologie

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

Génotoxicité

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

Carcinogénicité

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

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

Sécurité pharmacologique

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Copolymère d'ammonio méthacrylate type B (Eudragit RS100), hypromellose, laurilsulfate de sodium, copovidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage :

OPADRY rouge 03B25227 : hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

28, 42, 84 comprimés pelliculés à libération prolongée sous plaquettes (PVC/PCTFE/ Aluminium) ou 21, 28, 42 comprimés pelliculés à libération prolongée en flacon (PEHD) de 50 ml avec fermeture de sécurité enfant et dessicant (gel de silice).

84 comprimés pelliculés à libération prolongée en flacon (PEHD) de 150 ml avec fermeture de sécurité enfant et dessicant (gel de silice).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

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

- 34009 274 596 8 9 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PCTFE/Aluminium)
- 34009 274 597 4 0 : 42 comprimés sous plaquettes (PVC/PCTFE/Aluminium)
- 34009 274 598 0 1 : 21 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 274 599 7 9 : 28 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 274 600 5 0 : 42 comprimés en flacon (PEHD)
- 34009 585 198 4 0 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PCTFE/Aluminium)
- 34009 585 199 0 1 : 84 comprimés en flacon (PEHD)

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.