

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
20 mai 2015

**REQUIP 0,25 mg, comprimé pelliculé**

B/21 (CIP : 3400938799903)

**REQUIP 0,5 mg, comprimé pelliculé**

B/21 (CIP : 3400938801774)

**REQUIP 1 mg, comprimé pelliculé**

B/21 (CIP : 3400938801835)

**REQUIP 2 mg, comprimé pelliculé**

B/21 (CIP : 3400938802146)

**REQUIP 5 mg, comprimé pelliculé**

B/21 (CIP : 3400938802375)

**REQUIP LP 2 mg, comprimé à libération prolongée**

B/28 (CIP : 3400937921541)

**REQUIP LP 4 mg, comprimé à libération prolongée**

B/28 (CIP : 3400937922142)

**REQUIP LP 8 mg, comprimé à libération prolongée**

B/28 (CIP : 3400937922371)

Laboratoire GLAXOSMITHKLINE

DCI	Ropinirole (chlorhydrate)
Code ATC (2015)	N04BC04 (agoniste dopaminergique)
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)
Indications concernées	<p>« <b>Maladie de Parkinson dans les conditions suivantes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Traitement de première intention en monothérapie pour différer la mise à la dopathérapie.</b></li> <li>- <b>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 »).</b> »</li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET RÉGLEMENTAIRES

---

AMM (procédure)	Date initiale (Reconnaissance mutuelle) REQUIP : 8 juillet 1996 REQUIP LP : 28 mars 2007 Rectificatifs (cf. Annexe)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	N : Système nerveux N04 : Antiparkinsoniens N04B : Dopaminergique N04BC : Agoniste dopaminergique N04BC04 : Ropinirole
----------------	--

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités REQUIP réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 08/05/2010.

Examen de des spécialités REQUIP LP réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 10/01/2013.

Dans son dernier avis de renouvellement du 10 mars 2010, la Commission a considéré que le SMR de REQUIP et REQUIP LP était important dans les indications de l'AMM.

## 03 CARACTÉRISTIQUES DU MÉDICAMENT

---

### 03.1 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 »).

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNÉES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni une méta-analyse ayant évalué l'efficacité de trois agonistes dopaminergiques (pramipexole, ropinirole et rotigotine) dans la maladie de Parkinson<sup>1</sup>.

La recherche bibliographique a porté sur MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register entre 1996 et 2013 et les références identifiées dans les publications des études pertinentes. Vingt-trois études contrôlées, randomisées, réalisées chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson et 22 études contrôlées, randomisées, réalisées chez des patients au stade avancée de la maladie ont été incluses dans l'analyse. L'évolution des scores UPDRS II (activités quotidiennes), des scores UPDRS III (fonction motrice) et la réduction des périodes « Off » ont été étudiées. La méta-analyse en réseau réalisée, utilisant une approche Bayésienne suggère que les agonistes évalués ne diffèrent pas entre eux en termes d'efficacité.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 9 juillet 2008 au 8 juillet 2013).

► Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni une méta-analyse ayant évalué la tolérance du ropinirole versus d'autres agonistes dopaminergiques<sup>2</sup>.

La recherche bibliographique de cette revue Cochrane a porté sur Cochrane Library et MEDLINE (janvier 1975 - novembre 2008). Quarante études randomisées, contrôlées, réalisées chez des patients parkinsoniens traités par agoniste dopaminergique en monothérapie ou en association à la lévodopa ont été sélectionnées. Les analyses ont portées sur 12 effets indésirables sélectionnés par les investigateurs : nausées, étourdissements, somnolence, dyskinésie, insomnie, céphalées, hypotension orthostatique, vomissements, hallucinations, confusion, constipation, douleurs abdominales.

La revue a conclu que les agonistes dopaminergiques étudiés (bromocriptine, cabergoline, pramipexole, rotigotine, pergolide) diffèrent du placebo par l'incidence des effets indésirables observés. La prise en compte de ces différences de fréquences et des caractéristiques de chaque patient peut permettre d'optimiser la tolérance des traitements par agoniste dopaminergique.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées : Les rubriques citées ci-dessous ont fait l'objet de modifications (cf. tableau en Annexe)

- 4.2. Posologie et mode d'administration
- 4.3. Contre-indications
- 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
- 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions
- 4.6. Grossesse et allaitement
- 4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
- 4.8. Effets indésirables
- 4.9. Surdosage

---

<sup>1</sup> Thorlund K, Wu P, Druyts E et al. Nonergot dopamine-receptor agonists for treating Parkinson's disease – a network meta-analysis. *Neuropsychiatric Disease and treatment* 2014; 10: 767-76.

<sup>2</sup> Kulisevsky J and Pagonabarraga J. Tolerability and Safety of Ropinirole versus Other Dopamine Agonists and Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease. *Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Drug Safety* 2010; 33 :147-61.

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), REQUIP a fait l'objet de 92526 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de ces spécialités ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la maladie de parkinson et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.<sup>3, 4, 5, 6</sup>

Depuis la dernière réinscription par la Commission du 10 mars 2010, la place de REQUIP et REQUIP LP dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

# 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

---

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 10 mars 2010 n'ont pas à être modifiées.**

## 05.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Parkinson associe tremblements au repos, rigidité, bradykinésie ou akinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs sont associés, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloureuses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse, évolue sur un mode lentement progressif et se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

► REQUIP et REQUIP LP sont des traitements antiparkinsoniens à visée symptomatique.

► Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

► Il existe des alternatives thérapeutiques.

► REQUIP et REQUIP LP sont des traitements de première ou de deuxième intention

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par REQUIP et REQUIP LP reste important dans les indications de l'AMM.**

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

### ► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

---

3 Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013;20:5-15.

4 Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. [http://www.efns.org/fileadmin/user\\_upload/guideline\\_papers/EFNS\\_guideline\\_2011\\_Early\\_uncomplicated\\_Parkinsons\\_disease.pdf](http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2011_Early_uncomplicated_Parkinsons_disease.pdf)

5 Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Late (complicated) Parkinson's disease. [http://www.efns.org/fileadmin/user\\_upload/guideline\\_papers/EFNS\\_guideline\\_2011\\_Late\\_complicated\\_Parkinsons\\_disease.pdf](http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2011_Late_complicated_Parkinsons_disease.pdf)

6 Haute Autorité de Santé. Guide Parcours de Soins - Maladie de Parkinson. (Juin 2014) [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/guide\\_parcours\\_de\\_soins\\_parkinson.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf)

## ANNEXE

Tableau Comparatif de RCP - COMPARAISON RCP pour REQUIP 0,25 mg, 0,50 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg comprimés pelliculés. Rectificatif du 08/07/2009 vs RCP au 28/07/2014

VARIATION FR/H/111/01-05/II/54 : End Stage Renal Disease : soumission le 19.02.2009 – Fin de procédure le 17.09.2010 – Mise en œuvre sur la base du rectificatif reçu le 20.05.2011

VARIATION FR/H/XXXX/WS/013 : FR/H/111/01-05/IB/76 : Interactions avec les Anti vitamine K : soumission le 24.06.2013 – Fin de procédure le 19.09.2013 – Mise en œuvre sans rectificatif le 04.10.2013. Rectificatif reçu le 22.01.2014

VARIATION : FR/H/XXXX/WS/010 FR/H/111/01-05/II/74 : GDS 28 Agressions et PhvWP: soumission le 26.03.2013 – Fin de procédure le 27.11.2013 – Mise en œuvre sans rectificatif le 24.02.2014. Rectificatif du 28.07.2014

REQUIP 0,25 mg, 0,50 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg comprimés pelliculés RCP du 08/07/2009	REQUIP 0,25 mg, 0,50 mg, 1 mg, 2 mg et 5 mg comprimés pelliculés RCP au 28/07/2014																																						
<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Voie orale.</p> <p><b><u>Adultes</u></b></p> <p>La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.</p> <p>REQUIP doit être administré en trois prises, de préférence au cours des repas pour améliorer la tolérance gastro-intestinale.</p> <p><b><u>Instauration du traitement</u></b></p> <p>La dose initiale de ropinirole recommandée est de 0,25 mg, 3 fois par jour pendant la première semaine. La dose de ropinirole est ensuite augmentée de 0,25 mg par prise, 3 fois par jour selon le schéma suivant :</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">Semaine</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dose de ropinirole par prise (mg)</td> <td>0,25</td> <td>0,5</td> <td>0,75</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Dose de ropinirole quotidienne totale (mg)</td> <td>0,75</td> <td>1,5</td> <td>2,25</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>		Semaine				1	2	3	4	Dose de ropinirole par prise (mg)	0,25	0,5	0,75	1	Dose de ropinirole quotidienne totale (mg)	0,75	1,5	2,25	3	<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Voie orale.</p> <p><b><u>Adultes</u></b></p> <p>La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.</p> <p>REQUIP doit être administré en trois prises, de préférence au cours des repas pour améliorer la tolérance gastro-intestinale.</p> <p><b><u>Instauration du traitement</u></b></p> <p>La dose initiale de ropinirole recommandée est de 0,25 mg, 3 fois par jour pendant la première semaine. La dose de ropinirole est ensuite augmentée de 0,25 mg par prise, 3 fois par jour selon le schéma suivant:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">Semaine</th> </tr> <tr> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dose de ropinirole par prise (mg)</td> <td>0,25</td> <td>0,5</td> <td>0,75</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Dose de ropinirole quotidienne totale (mg)</td> <td>0,75</td> <td>1,5</td> <td>2,25</td> <td>3</td> </tr> </tbody> </table>		Semaine				1	2	3	4	Dose de ropinirole par prise (mg)	0,25	0,5	0,75	1	Dose de ropinirole quotidienne totale (mg)	0,75	1,5	2,25	3
		Semaine																																					
	1	2	3	4																																			
Dose de ropinirole par prise (mg)	0,25	0,5	0,75	1																																			
Dose de ropinirole quotidienne totale (mg)	0,75	1,5	2,25	3																																			
	Semaine																																						
	1	2	3	4																																			
Dose de ropinirole par prise (mg)	0,25	0,5	0,75	1																																			
Dose de ropinirole quotidienne totale (mg)	0,75	1,5	2,25	3																																			

### **Poursuite du traitement**

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

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

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

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

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

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

Comme pour les autres agonistes dopaminergiques, s'il est nécessaire, l'arrêt du traitement par le ropinirole doit se faire progressivement en réduisant le nombre de prises quotidiennes sur une période d'une semaine.

### **Enfants et adolescents**

REQUIP 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 chez les patients de plus de 65 ans. Toute augmentation de dose sera plus progressive et adaptée en fonction de la réponse clinique.

### **Poursuite du traitement**

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

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

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

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

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

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

Comme pour les autres agonistes dopaminergiques, s'il est nécessaire, l'arrêt du traitement par le ropinirole doit se faire progressivement en réduisant le nombre de prises quotidiennes sur une période d'une semaine.

### **Enfants et adolescents**

REQUIP 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. ~~Toute augmentation de dose sera plus progressive et adaptée en fonction de la réponse clinique~~ Bien qu'un ajustement de la dose ne soit

<p><b><u>Insuffisants rénaux</u></b></p> <p>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.</p> <p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</li> <li>• Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine &lt; 30 ml/min).</li> <li>• Insuffisance hépatique.</li> </ul> <p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p>	<p>pas nécessaire, la posologie de ropinirole doit être adaptée individuellement pour une réponse clinique optimale avec une surveillance étroite de la tolérance.</p> <p><b><u>Insuffisants rénaux</u></b></p> <p>Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 50 ml/min), <del>il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie, aucune modification de la clairance du ropinirole n'ayant été observée chez ces patients.</del> la clairance du ropinirole n'est pas modifiée ; par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.</p> <p>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 REQUIP 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 de REQUIP est de 18 mg par jour. Après l'hémodialyse des doses supplémentaires ne sont pas nécessaires (voir rubrique 5.2).</p> <p>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.</p> <p><b>4.3. Contre-indications</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.</li> <li>• Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine &lt; 30 ml/min) sans hémodialyse régulière.</li> <li>• Insuffisance hépatique.</li> </ul> <p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p>
<p>Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par ropinirole particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile</p>	<p>Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés lors du traitement par ropinirole particulièrement chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile</p>

<p>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 de machine. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.</p>	<p>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 de machine. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.</p>
<p>Les patients présentant des troubles psychiatriques ou psychotiques majeurs ou ayant des antécédents ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus.</p> <p>Des troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique et l'hypersexualité, et une augmentation de la libido, ont été décrits chez des patients traités par agonistes dopaminergiques, y compris le ropinirole, principalement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Ces troubles ont été rapportés spécialement à doses élevées et étaient généralement réversibles lors de la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement. Dans quelques cas, d'autres facteurs étaient présents tels que des antécédents de comportements compulsifs (voir rubrique 4.8).</p> <p>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).</p> <p>Ce médicament contient du lactose.</p> <p>Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.</p> <p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p>Il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique entre le ropinirole et la lévodopa ou</p>	<p>Les patients présentant des troubles psychiatriques ou psychotiques majeurs ou ayant des antécédents ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si les bénéfices escomptés sont supérieurs aux risques encourus.</p> <p><del>Des troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique et l'hypersexualité, et une augmentation de la libido, ont été décrits chez des patients traités par agonistes dopaminergiques, y compris le ropinirole, principalement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Ces troubles ont été rapportés spécialement à doses élevées et étaient généralement réversibles lors de la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement. Dans quelques cas, d'autres facteurs étaient présents tels que des antécédents de comportements compulsifs (voir rubrique 4.8).</del></p> <p><b>Troubles du contrôle des impulsions</b></p> <p>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 REQUIP. Une réduction de la dose ou un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés en cas de survenue de tels symptômes.</p> <p>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).</p> <p>Ce médicament contient du lactose.</p> <p>Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.</p> <p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p>Il n'existe pas d'interaction pharmacocinétique entre le ropinirole et la lévodopa ou la dompéridone justifiant un ajustement de la posologie de l'un ou l'autre de ces</p>



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

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

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.

#### 4.6. Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données sur l'utilisation du ropinirole chez la femme enceinte.

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

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

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

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 la femme enceinte.

<p>pas recommandé pendant la grossesse à moins que le bénéfice attendu pour la patiente l'emporte sur le risque potentiel encouru par le fœtus.</p> <p>Le ropinirole ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.</p> <p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p>	<p>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.</p> <p><b>Allaitement</b></p> <p>Le ropinirole ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.</p> <p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p>
<p>Les patients traités par ropinirole présentant 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).</p>	<p>Les patients traités par ropinirole présentant 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).</p>
<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>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.</p> <p>Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquents (<math>\geq 1/10</math>), fréquents (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquents (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), rares (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>), très rares (<math>&lt; 1/10\ 000</math>), inconnus (ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles).</p> <p>Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p> <p><b>Troubles du système immunitaire</b> Inconnu : Réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angioedème, éruption cutanée, prurit)</p> <p><b>Troubles psychiatriques</b> Fréquents : hallucinations.</p> <p>Peu fréquents : réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant délire, illusions, paranoïa.</p> <p>Des troubles du contrôle des impulsions (incluant jeu pathologique et</p>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>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.</p> <p>Les fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent (<math>\geq 1/10</math>), fréquent (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>), peu fréquent (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>), rare (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>), très rare (<math>&lt; 1/10\ 000</math>), inconnu (ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles).</p> <p>Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.</p> <p><b>Troubles du système immunitaire</b> Inconnu : réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angioedème, éruption cutanée, prurit)</p> <p><b>Troubles psychiatriques</b> Fréquent : hallucinations.</p> <p>Peu fréquent : réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant délire, illusions, paranoïa.</p> <p>Inconnu : agression*</p>

hypersexualité) et une augmentation de la libido ont été rapportés après mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

#### *Utilisation en association*

Fréquents : confusion.

#### **Troubles du système nerveux**

Très fréquents : somnolence.

Fréquents : sensations vertigineuses et vertiges.

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

#### *Utilisation en monothérapie*

Très fréquents : syncope.

#### *Utilisation en association*

Très fréquents : dyskinésie.

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

#### **Troubles vasculaires**

Peu fréquents : hypotension orthostatique, hypotension, rarement sévères.

#### **Troubles gastro-intestinaux**

Très fréquents : nausées.

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

~~Des troubles du contrôle des impulsions (incluant jeu pathologique et hypersexualité) et une augmentation de la libido ont été rapportés après mise sur le marché (voir rubrique 4.4).~~

#### Troubles du contrôle des impulsions (inconnu)

Jeu pathologique (compulsion au jeu), hypersexualité, augmentation de la libido, dépenses ou achats compulsifs, hyperphagie boulimique et compulsions alimentaires peuvent survenir chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques, incluant REQUIP (voir section 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »)

#### *Utilisation en association*

Fréquent : confusion.

#### **Troubles du système nerveux**

Très fréquent : somnolence.

Fréquent : sensations vertigineuses et vertiges.

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

#### *Utilisation en monothérapie*

Très fréquent : syncope.

#### *Utilisation en association*

Très fréquent : dyskinésie.

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

#### **Troubles vasculaires**

Peu fréquent : hypotension orthostatique, hypotension, rarement sévères.

#### **Troubles gastro-intestinaux**

<p>Fréquents : pyrosis.</p> <p><i>Utilisation en monothérapie</i></p> <p>Fréquents : vomissements, douleurs abdominales.</p> <p><b><u>Troubles hépato-biliaires</u></b> Inconnu : réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques.</p> <p><b><u>Troubles généraux</u></b></p> <p><i>Utilisation en monothérapie</i></p> <p>Fréquents : œdème des membres inférieurs.</p> <p><b><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></b></p> <p>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: <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a></p> <p><b>4.9. Surdosage</b></p> <p>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.</p> <p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p><b><u>Absorption</u></b></p> <p>La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50 % (36 % à 57 %). L'absorption orale du ropinirole comprimé pelliculé (à libération immédiate) est rapide avec une C<sub>max</sub> obtenue en moyenne 1,5 heures après la prise. Un repas riche en graisse diminue l'absorption de ropinirole, comme l'indique le retard du T<sub>max</sub> moyen de</p>	<p>Très fréquen<sup>†</sup> : nausées.</p> <p>Fréquen<sup>†</sup> : pyrosis.</p> <p><i>Utilisation en monothérapie</i></p> <p>Fréquen<sup>†</sup> : vomissements, douleurs abdominales.</p> <p><b><u>Troubles hépato-biliaires</u></b> Inconnu : réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques.</p> <p><b><u>Troubles généraux</u></b></p> <p><i>Utilisation en monothérapie</i></p> <p>Fréquen<sup>†</sup> : œdème des membres inférieurs.</p> <p><b><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></b></p> <p>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: <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a></p> <p><b>4.9. Surdosage</b></p> <p>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.</p> <p><b>5.2. Propriétés pharmacocinétiques</b></p> <p><b><u>Absorption</u></b></p> <p>La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50 % (36 % à 57 %). L'absorption orale du ropinirole comprimé pelliculé (à libération immédiate) est rapide avec une C<sub>max</sub> obtenue en moyenne 1,5 heures après la prise. Un repas riche en graisse diminue l'absorption de ropinirole, comme l'indique le retard du T<sub>max</sub> moyen de</p>
---	--

<p>2,6 heures et la diminution moyenne de 25% de la C<sub>max</sub>.</p> <p><u>Distribution</u></p> <p>La fixation du ropinirole aux protéines plasmatiques est faible (10 - 40%).</p> <p>En raison de sa forte lipophilie, le volume de distribution du ropinirole est important (approximativement 7 l/kg).</p> <p><u>Métabolisme</u></p> <p>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.</p> <p><u>Elimination</u></p> <p>La demi-vie d'élimination moyenne du ropinirole de la circulation systémique est d'environ 6 heures. L'exposition systémique au ropinirole (C<sub>max</sub> et Aire Sous la Courbe) est approximativement proportionnelle 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.</p>	<p>2,6 heures et la diminution moyenne de 25% de la C<sub>max</sub>.</p> <p><u>Distribution</u></p> <p>La fixation du ropinirole aux protéines plasmatiques est faible (10 - 40%).</p> <p>En raison de sa forte lipophilie, le volume de distribution du ropinirole est important (approximativement 7 l/kg).</p> <p><u>Biotransformation</u></p> <p>Le ropinirole est principalement métabolisé par l'enzyme CYP1A 2 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.</p> <p><u>Elimination</u></p> <p>La demi-vie d'élimination moyenne du ropinirole de la circulation systémique est d'environ 6 heures. L'exposition systémique au ropinirole (C<sub>max</sub> et Aire Sous la Courbe) est approximativement proportionnelle 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.</p> <p><u>Insuffisance rénale</u></p> <p>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.</p> <p>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).</p>
---	---

Tableau Comparatif de RCP - COMPARAISON RCP pour REQUIP LP 2 mg, 4 mg et 8 mg comprimés à libération prolongée  
Rectificatif du 08/07/2009 vs RCP au 13/10/2014

VARIATION FR/H/111/01, 08,09/II/9 : End Stage Renal Disease : soumission le 19.02.2009 – Fin de procédure le 17.09.2010 – Mise en œuvre sur la base du rectificatif reçu le 20.05.2011

VARIATION FR/H/111/06,08,09/IB/20 : Dyskinesia : soumission le 06.07.2010 – Fin de procédure le 27.08.2010 – Mise en œuvre sans rectificatif le 20.01.2011. Rectificatif reçu le 24.10.2011

RENOUVELLEMENT (Ajout du PhvWP et régularisation typo section 5.2). Rectificatif reçu le 22.01.2014

VARIATION FR/H/XXXX/WS/013 : FR/H/111/06,08,09/IB/32 : Interactions avec les Anti vitamine K : soumission le 24.06.2013 – Fin de procédure le 19.09.2013 – Mise en œuvre sans rectificatif le 04.10.2013. Rectificatif reçu le 22.01.2014

VARIATION : FR/H/111/06,08,09/II/27 : GDS 26 et GDS28 Agressions et Rapid Gastrointestinal transit : soumission le 25.04.2013 – Fin de procédure le 26.03.2014 – Mise en œuvre sans rectificatif le 02.05.2014. Rectificatif du 13/10/2014.

RCP du 08/07/2009	RCP au 13/10/2014
<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Voie orale.</p> <p><b>Adultes</b></p> <p>La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Les comprimés à libération prolongée de REQUIP LP doivent être pris 1 fois par jour et à la même heure chaque jour. Les comprimés à libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).</p> <p>Les comprimés à libération prolongée de REQUIP LP doivent être avalés en entier. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés ou divisés.</p> <p><b>Initiation du traitement</b></p> <p>La dose initiale de ropinirole sous forme de comprimé 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 à libération prolongée.</p> <p>Lors de l'instauration de traitement par une dose de 2 mg/jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée si les patients éprouvent des effets</p>	<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b></p> <p>Voie orale.</p> <p><b>Adultes</b></p> <p>La posologie doit être adaptée individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Les comprimés à libération prolongée de REQUIP LP doivent être pris 1 fois par jour et à la même heure chaque jour. Les comprimés à libération prolongée peuvent être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).</p> <p>Les comprimés à libération prolongée de REQUIP LP doivent être avalés en entier. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés ou divisés.</p> <p><b>Initiation du traitement</b></p> <p>La dose initiale de ropinirole sous forme de comprimé 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 à libération prolongée.</p> <p>Lors de l'instauration de traitement par une dose de 2 mg/jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée si les patients éprouvent des effets</p>

### RCP du 08/07/2009

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 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 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 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 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 à libération prolongée est de 24 mg/j.

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

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 REQUIP LP comprimé 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 à libération prolongée de REQUIP LP. A un stade avancé de la maladie de Parkinson, en association à la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase d'initiation de traitement par REQUIP LP comprimé à libération prolongée. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

### RCP au 13/10/2014

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 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 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 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 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 à libération prolongée est de 24 mg/j.

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

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 **le** REQUIP LP comprimé 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 à libération prolongée de REQUIP LP. A un stade avancé de la maladie de Parkinson, **chez les patients recevant REQUIP LP comprimé à libération prolongée** en association à la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase d'initiation de traitement par REQUIP LP comprimé à libération prolongée. **Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite. Les essais cliniques ont montré qu'une réduction de la dose de lévodopa peut améliorer les dyskinésies (voir**

**RCP du 08/07/2009**

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.

**Substitution de REQUIP comprimé à libération immédiate par REQUIP LP comprimé à libération prolongée**

REQUIP comprimé à libération immédiate peut être remplacé du jour au lendemain par REQUIP LP comprimé à libération prolongée. La dose de REQUIP LP comprimé à libération prolongée doit être choisie en fonction de la dose quotidienne totale de REQUIP comprimé à libération immédiate que le patient prenait, selon le tableau d'équivalence de doses suivant :

Dose quotidienne totale (mg) de REQUIP, comprimé à libération immédiate	Dose quotidienne totale (mg) de REQUIP LP, comprimé 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 REQUIP LP comprimé 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**

REQUIP 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**

**RCP au 13/10/2014**

**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.

**Substitution de REQUIP comprimé à libération immédiate par REQUIP LP comprimé à libération prolongée**

REQUIP comprimé à libération immédiate peut être remplacé du jour au lendemain par REQUIP LP comprimé à libération prolongée. La dose de REQUIP LP comprimé à libération prolongée doit être choisie en fonction de la dose quotidienne totale de REQUIP comprimé à libération immédiate que le patient prenait, selon le tableau d'équivalence de doses suivant :

Dose quotidienne totale (mg) de REQUIP, comprimé à libération immédiate	Dose quotidienne totale (mg) de REQUIP LP, comprimé 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 REQUIP LP comprimé 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**

REQUIP 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**



### RCP du 08/07/2009

Une diminution de la clairance du ropinirole étant observée après 65 ans, les augmentations de dose devraient être plus progressives et adaptées en fonction de la réponse symptomatique. Pour les sujets très âgés, 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), il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie, aucune modification de la clairance du ropinirole n'ayant été observée dans cette population.

#### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Insuffisance hépatique.

### RCP au 13/10/2014

~~Une diminution de la clairance du ropinirole étant observée après 65 ans, les augmentations de dose devraient être plus progressives et adaptées en fonction de la réponse symptomatique. Pour les sujets très âgés, une augmentation plus lente de la dose peut être envisagée durant l'instauration du traitement.~~

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), ~~il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie, aucune modification de la clairance du ropinirole n'ayant été observée dans cette population~~, 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 REQUIP 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 REQUIP 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.

#### 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.**

RCP du 08/07/2009	RCP au 13/10/2014
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>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.</p> <p>Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement avec ropinirole. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machine. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.</p> <p>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.</p> <p>Des troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique et l'hypersexualité, et une augmentation de la libido, ont été décrits chez des patients traités par agonistes dopaminergiques, y compris le ropinirole, principalement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Ces troubles ont été rapportés spécialement à doses élevées et étaient généralement réversibles lors de la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement. Dans quelques cas, d'autres facteurs étaient présents tels que des antécédents de comportements compulsifs (voir rubrique 4.8).</p>	<p><input type="checkbox"/> Insuffisance hépatique.</p> <p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p> <p>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.</p> <p>Un endormissement soudain pendant les activités quotidiennes, dans certains cas sans prodrome, a été rapporté dans quelques cas peu fréquents. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite automobile ou l'utilisation de machines pendant le traitement avec ropinirole. Les patients ayant présenté une somnolence ou des accès de sommeil d'apparition soudaine ne doivent pas conduire de véhicules ou utiliser de machine. Une réduction des doses ou un arrêt du traitement peut être envisagé.</p> <p>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.</p> <p><del>Des troubles du contrôle des impulsions incluant le jeu pathologique et l'hypersexualité, et une augmentation de la libido, ont été décrits chez des patients traités par agonistes dopaminergiques, y compris le ropinirole, principalement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Ces troubles ont été rapportés spécialement à doses élevées et étaient généralement réversibles lors de la diminution de la dose ou l'arrêt du traitement. Dans quelques cas, d'autres facteurs étaient présents tels que des antécédents de comportements compulsifs (voir rubrique 4.8).</del></p> <p><b>Troubles du contrôle des impulsions</b></p> <p>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 REQUIP LP. Une réduction de dosage / un arrêt progressif doit être envisagé(e) en</p>

RCP du 08/07/2009	RCP au 13/10/2014
<p>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).</p> <p>Ce médicament contient aussi du lactose.</p> <p>Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.</p> <p>REQUIP LP 3 mg, comprimé à libération prolongé contient un colorant azoté appelé le jaune orangé S (110), qui peut provoquer des réactions allergique.</p> <p>REQUIP LP 4mg, comprimé à libération prolongée contient un colorant azoté appelé le jaune orangé S (110), qui peut provoquer des réactions allergiques</p> <p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>	<p>cas de survenue de tels symptômes.</p> <p>Les comprimés de REQUIP 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.</p> <p>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).</p> <p>Ce médicament contient aussi du lactose.</p> <p>Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.</p> <p>REQUIP LP 3 mg, comprimé à libération prolongé contient un colorant azoté appelé le jaune orangé S (110), qui peut provoquer des réactions allergique.</p> <p>REQUIP LP 4mg, comprimé à libération prolongée contient un colorant azoté appelé le jaune orangé S (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.</p> <p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome</p>

RCP du 08/07/2009	RCP au 13/10/2014
<p>Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Dans une étude pharmacocinétique menée chez des patients parkinsoniens (avec du ropinirole comprimé à libération immédiate à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour), la ciprofloxacine a augmenté la C<sub>max</sub> et l'AUC du ropinirole, de 60 et 84 % respectivement, avec un risque potentiel d'effets indésirables. Ainsi, chez les patients recevant déjà du ropinirole, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du ropinirole quand des médicaments inhibiteurs du CYP1A2 (tels que la ciprofloxacine, l'énoxacine ou la fluvoxamine) sont introduits ou arrêtés.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><b>4.6. Grossesse et allaitement</b></p> <p>Il n'y a pas de données sur l'utilisation du ropinirole chez la femme enceinte.</p> <p>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.</p> <p>Le ropinirole ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.</p> <p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p>	<p>P450. Dans une étude pharmacocinétique menée chez des patients parkinsoniens (avec du ropinirole comprimé à libération immédiate à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour), la ciprofloxacine a augmenté la C<sub>max</sub> et l'AUC du ropinirole, de 60 et 84 % respectivement, avec un risque potentiel d'effets indésirables. Ainsi, chez les patients recevant déjà du ropinirole, il peut être nécessaire d'ajuster la posologie du ropinirole quand des médicaments inhibiteurs du CYP1A2 (tels que la ciprofloxacine, l'énoxacine ou la fluvoxamine) sont introduits ou arrêtés.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><b>4.6. Fertilité, grossesse et allaitement</b></p> <p><b>Grossesse</b></p> <p>Il n'y a pas de données sur l'utilisation du ropinirole chez la femme enceinte.</p> <p>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.</p> <p><b>Allaitement</b></p> <p>Le ropinirole ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.</p> <p><b>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</b></p> <p>Les patients traités par ropinirole présentant une somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine, doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire</p>

**RCP du 08/07/2009**

Les patients traités par ropinirole présentant 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 fréquents ( $\geq 1/10$ ), fréquents ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rares ( $< 1/10\ 000$ ), inconnus (ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles).

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

**Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques dans la maladie de Parkinson avec des doses de REQUIP LP comprimé à libération prolongée allant jusqu'à 24 mg par jour.**

	<u>En monothérapie</u>	<u>En association</u>
<b>Affections psychiatriques</b>		
Fréquent	Hallucinations.	Hallucinations.
<b>Affections du système nerveux</b>		
Très fréquent	Somnolence.	Dyskinésie.
Fréquent	Sensations vertigineuses.	Somnolence, sensations

**RCP au 13/10/2014**

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 ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), inconnu (ne pouvant pas être estimée à partir des données disponibles).

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

**Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques dans la maladie de Parkinson avec des doses de REQUIP LP comprimé à libération prolongée allant jusqu'à 24 mg par jour.**

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

	<u>En monothérapie</u>	<u>En association</u>
<b>Affections du système immunitaire</b>		
Inconnu	Réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angioedème, éruption cutanée, prurit).	
<b>Affections psychiatriques</b>		
Fréquent	Hallucinations	Confusion



RCP du 08/07/2009		RCP au 13/10/2014	
Inconnu	paranoïa. Troubles du contrôle des impulsions (incluant le jeu pathologique et l'hypersexualité), et une augmentation de la libido, ont été rapportés après mise sur le marché (voir section 4.4).	Inconnu	Réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques.
<b><u>Affections du système nerveux</u></b>		<b><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></b>	
Très fréquent	Syncope. Somnolence	Fréquent	Œdèmes périphériques
Peu fréquent	Accès de sommeil 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.		Œdèmes des membres inférieurs
<b><u>Affections vasculaires</u></b>		* Les agressions ont été associées aussi bien à des réactions psychotiques qu'à des symptômes compulsifs.	
Peu fréquent	Hypotension orthostatique ou hypotension rarement sévère.	** 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.	
<b><u>Affections gastro-intestinales</u></b>		*** 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 levodopa peut améliorer les dyskinésies (voir rubrique 4.2).	
Très fréquent	Nausées	**** 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.	
Fréquent	Vomissements, pyrosis, douleurs abdominales.	<b><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></b>	
<b><u>Affections hépatobiliaires</u></b>		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 : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>	
Inconnu	Réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques.		
<b><u>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</u></b>			
Fréquent	Oedèmes des membres inférieurs.		

**RCP du 08/07/2009****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 métoproclamide.

**5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES****5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : AGONISTE DOPAMINERGIQUE**

**Code ATC : N04BC04**

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 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 de REQUIP LP comprimé à libération prolongée par rapport à REQUIP 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 REQUIP LP comprimé à libération prolongée et

**RCP au 13/10/2014****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 métoproclamide.

**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 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 de REQUIP LP comprimé à libération prolongée par rapport à REQUIP 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).



RCP du 08/07/2009	RCP au 13/10/2014
<p>REQUIP comprimé à libération immédiate, entre l'état initial et la fin de l'étude, a été de -0,7 points (IC95 % [- 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).</p> <p>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).</p> <p>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 levodopa et prenant REQUIP LP 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 heures (IC95 % [- 2,34 ; - 1,09], p &lt; 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 heures (IC95 % [1,06 ; 2,33], p &lt; 0,0001)) et de la période « on » totale à l'éveil sans dyskinésies gênantes (+ 1,5 heures (IC95 % [0,85 ; 2,13], p &lt; 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.</p> <p>Etude de l'effet du ropinirole sur la repolarisation cardiaque. Une étude approfondie conduite chez des volontaires sains, hommes et femmes, recevant les doses 0,5mg, 1mg, 2mg 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.</p> <p>Les données cliniques disponibles issues de l'étude sur l'intervalle QT ne permettent</p>	<p>La différence moyenne ajustée entre REQUIP LP comprimé à libération prolongée et REQUIP comprimé à libération immédiate, entre l'état initial et la fin de l'étude, a été de -0,7 points (IC95 % [- 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).</p> <p>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).</p> <p>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 levodopa et prenant REQUIP LP 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<sub>95</sub> % [- 2,34 ; - 1,09], p &lt; 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 (IC95 % [1,06 ; 2,33], p &lt; 0,0001)) et de la période « on » totale à l'éveil sans dyskinésies gênantes (+ 1,5 heure (IC95 % [0,85 ; 2,13], p &lt; 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.</p> <p><u>Etude de l'effet du ropinirole sur la repolarisation cardiaque :</u></p> <p>Une étude approfondie conduite chez des volontaires sains, hommes et femmes, recevant les doses 0,5mg, 1mg, 2mg 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.</p>

## RCP du 08/07/2009

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<sub>max</sub> généralement atteinte entre 6 et 10 heures (médiane).

Chez des patients parkinsoniens la biodisponibilité du ropinirole administré sous forme de comprimé à libération prolongée (8 mg une fois par jour) a été, à l'état d'équilibre, comparable avec ou sans nourriture.

Cependant, chez des volontaires sains, après une administration unique de 0,75 mg de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, il a été observé une augmentation de 44 % de la C<sub>max</sub> et de 30 % de l'AUC lorsque les comprimés pelliculés à libération prolongée ont été administrés avec de la nourriture par rapport à une administration à jeun. Les résultats de l'étude en administration unique fournissent une évaluation plus sensible de l'effet de la prise de nourriture sur la biodisponibilité du ropinirole sous forme de comprimés à libération prolongée.

Les résultats obtenus après atteinte de l'état d'équilibre donnent une idée plus précise de la biodisponibilité du ropinirole lorsqu'il y a une variabilité quotidienne des prises de nourriture.

Dans les études de phase III ayant évalué la tolérance et l'efficacité du ropinirole sous forme de comprimés pelliculés à libération prolongée, les patients devaient prendre leur traitement sans tenir compte de la prise de nourriture.

## RCP au 13/10/2014

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<sub>max</sub> généralement atteinte entre 6 et 10 heures (médiane).

~~Chez des patients parkinsoniens la biodisponibilité du ropinirole administré sous forme de comprimé à libération prolongée (8 mg une fois par jour) a été, à l'état d'équilibre, comparable avec ou sans nourriture.~~

~~Cependant, chez des volontaires sains, après une administration unique de 0,75 mg de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, il a été observé une augmentation de 44 % de la C<sub>max</sub> et de 30 % de l'AUC lorsque les comprimés pelliculés à libération prolongée ont été administrés avec de la nourriture par rapport à une administration à jeun. Les résultats de l'étude en administration unique fournissent une évaluation plus sensible de l'effet de la prise de nourriture sur la biodisponibilité du ropinirole sous forme de comprimés à libération prolongée.~~

~~Les résultats obtenus après atteinte de l'état d'équilibre donnent une idée plus précise de la biodisponibilité du ropinirole lorsqu'il y a une variabilité quotidienne des prises de nourriture.~~

~~Dans les études de phase III ayant évalué la tolérance et l'efficacité du ropinirole sous forme de comprimés pelliculés à libération prolongée, les patients devaient prendre leur traitement sans tenir compte de la prise de nourriture.~~

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

**RCP du 08/07/2009**

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).

**Métabolisme**

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.

**Elimination**

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'AUC entre 40 % et 70 %, à l'état d'équilibre.

**RCP au 13/10/2014**

ropinirole. En moyenne l'AUC 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).

**BiotransformationMétabolisme**

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.

**Elimination**

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'AUC entre 40 % et 70 %, à l'état d'équilibre.

**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

**RCP du 08/07/2009****5.3. Données de sécurité préclinique****Toxicité sur la reproduction**

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 (approximativement 2 fois l'AUC à la dose maximale chez l'homme) une augmentation de la mort fœtale à la dose de 90 mg/kg/j (approximativement 3 fois l'AUC à la dose maximale chez l'homme) et des malformations digitales à la dose de 150 mg/kg/j (approximativement 5 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme). 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'AUC à la dose maximale chez l'homme) et aucun indice ne laisse supposer un effet sur le développement chez le lapin.

**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

**RCP au 13/10/2014**

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).

**5.3. Données de sécurité préclinique****Toxicité sur la reproduction**

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 (approximativement 2 fois l'AUC à la dose maximale chez l'homme) une augmentation de la mort fœtale à la dose de 90 mg/kg/j (approximativement 3 fois l'AUC à la dose maximale chez l'homme) et des malformations digitales à la dose de 150 mg/kg/j (approximativement 5 fois l'AUC à la dose maximale chez l'Homme). 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'AUC à la dose maximale chez l'homme) et aucun indice ne laisse supposer un effet sur le développement chez le lapin.

**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

RCP du 08/07/2009	RCP au 13/10/2014
<p>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.</p> <p><b><u>Sécurité pharmacologique</u></b></p> <p>Des études <i>in vitro</i> 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).</p>	<p>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.</p> <p><b><u>Sécurité pharmacologique</u></b></p> <p>Des études <i>in vitro</i> 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).</p>