RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

REQUIP-MODUTAB 2 mg comprimés à libération prolongée.
REQUIP-MODUTAB 4 mg comprimés à libération prolongée.
REQUIP-MODUTAB 8 mg comprimés à libération prolongée.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

REQUIP-MODUTAB 2 mg comprimés à libération prolongée :
Chaque comprimé à libération prolongée contient 2 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate).
Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 44,0 mg de lactose

REQUIP-MODUTAB 4 mg comprimés à libération prolongée :
Chaque comprimé à libération prolongée contient 4 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate).
Excipients à effet notoire :
Chaque comprimé contient 41,8 mg de lactose, 1,24 mg de jaune orangé FCF (E110)

REQUIP-MODUTAB 8 mg comprimés à libération prolongée :
Chaque comprimé à libération prolongée contient 8 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate).
Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 37,5 mg de lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

REQUIP-MODUTAB 2 mg comprimés à libération prolongée :
Comprimés pelliculés de couleur rose et de forme ovale, portant la mention "GS" sur une face et la mention "3V2" sur l'autre face.

REQUIP-MODUTAB 4 mg comprimés à libération prolongée :
Comprimés pelliculés de couleur brun clair et de forme ovale, portant la mention "GS" sur une face et la mention "WXG" sur l'autre face.

REQUIP-MODUTAB 8 mg comprimés à libération prolongée :
Comprimés pelliculés de couleur rouge et de forme ovale, portant la mention "GS" sur une face et la mention "5CC" sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la maladie de Parkinson dans les conditions suivantes :

- Instauration du traitement en monothérapie, pour différer l'introduction de la lévodopa.
- En association avec la lévodopa, en cours d'évolution de la maladie, lorsque l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant et qu'apparaissent des fluctuations de l'effet thérapeutique (fluctuations de type "fin de dose" ou effets "on-off").

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Adultes

Il est recommandé d'adapter la posologie individuellement, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Les comprimés à libération prolongée de REQUIP-MODUTAB 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).

Les comprimés à libération prolongée de REQUIP-MODUTAB doivent être avalés entiers. Les comprimés ne doivent pas être mâchés, écrasés ou divisés.

Initiation du traitement
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 deuxième semaine de traitement. Une réponse thérapeutique peut être observée dès 4 mg par jour de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée.

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

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-MODUTAB comprimés à libération prolongée.

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

Lorsque le REQUIP-MODUTAB comprimés 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-MODUTAB. Chez les patients se trouvant à un stade avancé de la maladie de Parkinson, recevant REQUIP-MODUTAB comprimés à libération prolongée en association à la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase d'initiation de traitement par REQUIP-MODUTAB comprimés à libération prolongée. Il a été démontré par des études cliniques 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, l'interruption de ce dernier doit se faire selon les recommandations du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, avant de commencer le traitement par le ropinirole.

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

Substitution de REQUIP comprimés pelliculés (à libération immédiate) par REQUIP-MODUTAB comprimés à libération prolongée.
REQUIP comprimés pelliculés (à libération immédiate) peut être remplacé du jour au lendemain par REQUIP-MODUTAB comprimés à libération prolongée. La dose de REQUIP-MODUTAB comprimés à libération prolongée doit être choisie en fonction de la dose quotidienne totale de REQUIP comprimés pelliculés (à libération immédiate) que le patient prenait. Le tableau ci-dessous reprend la dose recommandée de REQUIP-MODUTAB

comprimés à libération prolongée lors de la substitution de Requip comprimés pelliculés (à libération immédiate) :

Substitution de Requip comprimés pelliculés (à libération immédiate) par Requip-Modutab comprimés à libération prolongée

Dose quotidienne totale (mg) de REQUIP comprimés pelliculés (à libération immédiate)	Dose quotidienne totale (mg) de REQUIP-MODUTAB comprimés 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-MODUTAB comprimés 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-MODUTAB n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans, en raison de l'absence de données de sécurité et d'efficacité.

Sujets âgés

La clairance du ropinirole est diminuée d'environ 15% chez les patients de 65 ans ou plus. Bien qu'un ajustement de dose ne soit pas nécessaire, la dose de ropinirole devrait être titrée individuellement, moyennant un contrôle attentif de la tolérance, jusqu'à une réponse clinique optimale. 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.

Une étude portant sur l'utilisation du ropinirole chez des patients présentant une pathologie rénale à un stade terminal (patients sous hémodialyse) a démontré que la dose doit être ajustée chez ces patients comme suit: la dose initiale recommandée de REQUIP-MODUTAB sera de 2 mg une fois par jour. Les augmentations supplémentaires de la dose seront basées sur la tolérance et l'efficacité. La dose maximale recommandée de REQUIP-MODUTAB est de 18 mg/jour chez les patients subissant une hémodialyse de façon régulière. L'administration de doses supplémentaires après l'hémodialyse n'est pas nécessaire (voir rubrique 5.2).

L'utilisation du ropinirole n'a pas été étudiée chez les patients en insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) ne subissant pas d'hémodialyse régulière.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Somnolence et accès soudains de sommeil
Une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés avec le ropinirole, en particulier chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.
Un endormissement soudain pendant les activités journalières a été rapporté, dans certains cas sans signes avant-coureurs (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et ils doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines pendant le traitement avec ropinirole. Les patients ayant présenté une somnolence et/ou un accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. Une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement peut être envisagé.

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

Troubles du contrôle des impulsions
Les patients doivent être surveillés régulièrement pour dépister le développement de troubles du contrôle des impulsions. Patients et soignants doivent être informés que les symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions, dont le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les comportements agressifs, les dépenses ou achats compulsifs, la frénésie alimentaire et l'alimentation compulsive, peuvent survenir chez des patients traités par des agonistes dopaminergiques, dont fait partie REQUIP-MODUTAB. La réduction de la dose ou l'interruption progressive du traitement doit être envisagée en cas de développement de ces symptômes.

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

Syndrome malin des neuroleptiques
Des symptômes évoquant un syndrome malin des neuroleptiques ont été signalés lors de l'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique. Il est dès lors recommandé de diminuer la posologie progressivement (voir rubrique 4.2).

Transit gastro-intestinal rapide
Les comprimés de REQUIP-MODUTAB sont conçus pour libérer le médicament sur une période de 24 heures. En cas de transit gastro-intestinal rapide, le médicament risque de ne pas être libéré complètement et des résidus médicamenteux peuvent se retrouver dans les selles.

Hypotension
En raison du risque d'hypotension, une surveillance de la tension artérielle est recommandée, en particulier lors de l'instauration du traitement, chez les patients souffrant d'affection cardio-vasculaire sévère (en particulier insuffisance coronarienne).

Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques (DAWS)
Des cas de DAWS ont été signalés avec des agonistes de la dopamine, y compris le ropinirole (voir section 4.8). S'il est question d'interrompre le traitement chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, le ropinirole doit être réduit progressivement (voir section 4.2). Des données limitées indiquent que les patients souffrant de troubles du contrôle des impulsions et ceux qui reçoivent une dose quotidienne élevée et/ou des doses cumulées élevées d'agonistes de la dopamine présentent un plus grand risque de développer un DAWS. Les symptômes de sevrage peuvent comprendre l'apathie, l'anxiété, la dépression, la fatigue, la sudation et la douleur, et ne répondent pas à la lévodopa. Avant de diminuer et d'arrêter le ropinirole, il convient d'informer les patients des symptômes de sevrage potentiels. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant la phase de réduction et d'arrêt. En cas de symptômes de sevrage graves et/ou persistants, une réadministration temporaire de ropinirole à la dose efficace la plus faible peut être envisagée.

Hallucinations
Les hallucinations sont des effets indésirables connus lors d'un traitement par des agonistes dopaminergiques et par la lévodopa. Les patients doivent être informés que des hallucinations peuvent survenir.

Excipients

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

Agent colorant jaune orangé
REQUIP-MODUTAB 4 mg comprimés à libération prolongée contient un agent colorant azoïque jaune orangé FCF (E110) qui peut provoquer des réactions allergiques.

Sodium
Chaque REQUIP-MODUTAB comprimé à libération prolongée (2, 4 et 8 mg) contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il n'a été observé aucune interaction pharmacocinétique entre le ropinirole et la lévodopa ou la dompéridone, nécessitant 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 et par conséquent, la prise concomitante de ces médicaments doit être évitée.

Une augmentation des concentrations plasmatiques du ropinirole a été observée chez les patientes traitées par de fortes doses d'œstrogènes. Chez les patientes recevant déjà une hormonothérapie substitutive (THS), le traitement par le ropinirole peut être instauré de façon habituelle. Toutefois, une adaptation de la posologie du ropinirole pourrait être nécessaire, au regard de la réponse clinique, si la THS est arrêtée ou introduite pendant le traitement par le ropinirole.

Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 du cytochrome P450. Dans une étude pharmacocinétique (menée avec le ropinirole sous forme de comprimé pelliculé (à libération immédiate) à une posologie de 2 mg, 3 fois par jour) chez des patients parkinsoniens, la ciprofloxacine a augmenté la C_{max} et l'aire sous la courbe (ASC) du ropinirole, respectivement de 60 % et 84 % avec un risque potentiel d'effets indésirables. Ainsi, chez les patients recevant déjà du ropinirole, il peut être nécessaire d'ajuster la dose de ropinirole quand des médicaments inhibiteurs du CYP1A2, tels que la ciprofloxacine, l'énoxacine ou la fluvoxamine sont introduits ou arrêtés.

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

Fumer provoque une induction du métabolisme de l'isoenzyme CYP1A2. Par conséquent, lorsqu'un patient arrête ou commence à fumer au cours du traitement par le ropinirole, une adaptation de la posologie pourrait être nécessaire.

Des cas de déséquilibre de l'INR (International Normalized Ratio) ont été rapportés chez les patients recevant des antagonistes de la vitamine K et du ropinirole. Il est nécessaire d'augmenter la surveillance clinique et biologique (INR).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'y a pas de données cliniques pertinentes concernant l'utilisation du ropinirole chez la femme enceinte. Les concentrations du ropinirole peuvent augmenter progressivement pendant la grossesse (voir rubrique 5.2).

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

Allaitement
Il a été démontré que des substances liées au ropinirole ont été transférées dans le lait de rates allaitantes. On ne sait pas si le ropinirole et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Le ropinirole ne devrait pas être utilisé chez les femmes qui allaitent car il peut inhiber la lactation.

Fertilité
Il n'existe pas de données concernant l'effet du ropinirole sur la fertilité humaine. Dans les études de fertilité sur les rates, des effets ont été observés sur l'implantation mais aucun effet n'a été observé sur la fertilité des mâles (voir rubrique 5.3).

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

Les patients traités par ropinirole et présentant des hallucinations, de la somnolence et/ou des accès de sommeil d'apparition soudaine seront informés de s'abstenir de conduire des véhicules ou d'exercer une activité jusqu'à disparition de ces accès de sommeil récurrents et de la somnolence (par exemple l'utilisation de machines). En effet, une altération de leur vigilance pourrait les exposer ou exposer d'autres personnes à un risque d'accident grave ou de décès (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables ci-dessous sont classés par système d'organes et par fréquence. Il est indiqué si ces effets indésirables ont été constatés dans le cadre d'une utilisation en monothérapie ou en association à la lévodopa, au cours d'essais cliniques.

La fréquence des effets indésirables est classée selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés soit au cours d'essais cliniques sur la maladie de Parkinson avec REQUIP-MODUTAB comprimés à libération prolongée ou avec REQUIP comprimés pelliculés (à libération immédiate) à des doses allant jusqu'à 24 mg/jour, soit après la mise sur le marché.

	Utilisation en monothérapie	Utilisation en association
Affections du système immunitaire		
Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angioedème, éruption cutanée, prurit).	
Affections psychiatriques		
Fréquent	Hallucinations	
		Confusion
Peu fréquent	Réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant délires, illusions, paranoïa.	
Fréquence indéterminée	Troubles du contrôle des impulsions : addiction au jeu, augmentation de la libido, hypersexualité, agression, dépenses ou achats compulsifs, frénésies alimentaires et alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, y compris REQUIP-MODUTAB (voir rubrique 4.4).	
	Manie (voir rubrique 4.4)	
	Agressivité*	
	Syndrome de dysrégulation dopaminergique	
Affections du système nerveux		
Très fréquent	Somnolence	Somnolence**
	Syncope	Dyskinésie***
Fréquent	Etourdissements (incluant les vertiges), accès de sommeil d'apparition soudaine	
Peu fréquent	Somnolence diurne excessive	
Affections vasculaires		
Fréquent		Hypotension orthostatique, hypotension.
Peu fréquent	Hypotension orthostatique, hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Peu fréquent	Hoquet	
Affections gastro-intestinales		
Très fréquent	Nausées	Nausées****
Fréquent	Constipation, brûlures d'estomac	
	Vomissements, douleurs abdominales	
Affections hépatobiliaires		
Fréquence indéterminée	Réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques	
Affections des organes de reproduction et du sein		
Fréquence indéterminée	Érection spontanée	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fréquent	Œdème périphérique	
	Œdèmes des membres inférieurs	

Fréquence indéterminée	Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques (incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs) *****

** L'agressivité a été associée à des réactions psychotiques ainsi qu'à des symptômes compulsifs.*
*** La somnolence a été rapportée très fréquemment dans les études cliniques lors d'un traitement en association avec la forme à libération immédiate, et rapportée fréquemment dans les études cliniques lors d'un traitement en association avec la forme à libération prolongée.*
**** Chez les patients présentant un stade avancé de la maladie de Parkinson, des dyskinésies peuvent apparaître pendant la titration initiale du ropinirole. Les études cliniques ont démontré qu'une réduction de la dose de lévodopa peut améliorer les dyskinésies (voir rubrique 4.2).*
***** Les nausées ont été rapportées très fréquemment dans les études cliniques lors d'un traitement en association avec la forme à libération immédiate, et rapportées fréquemment dans les études cliniques lors d'un traitement en association avec la forme à libération prolongée.*
****** Des effets indésirables non-moteurs peuvent apparaître lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement par des agonistes dopaminergiques dont le ropinirole (voir rubrique 4.4).*

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments
de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les symptômes d'un surdosage en ropinirole sont liés à son activité dopaminergique. Ces symptômes peuvent être atténués par un traitement approprié par des antagonistes dopaminergiques tels que les neuroleptiques ou le métoclopramide.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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, en stimulant les récepteurs striataux dopaminergiques.

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

Efficacité clinique
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, a montré une non-infériorité de REQUIP-MODUTAB comprimés à libération prolongée par rapport à REQUIP comprimés pelliculés (à libération immédiate) sur le critère d'évaluation principal suivant : différence entre les traitements de changement par rapport à l'état initial du score moteur de l'échelle UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale (une marge de non-infériorité de 3 points au niveau du score moteur de l'échelle UPDRS ayant été définie).
La différence moyenne corrigée entre REQUIP-MODUTAB comprimés à libération prolongée et REQUIP comprimés pelliculés (à libération immédiate), entre l'état initial et la fin de l'étude, a été de -0,7 point ($IC_{95\%}$ [-1,51 ; 0,10], p=0,0842).

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

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

Etude de l'effet du ropinirole sur la repolarisation cardiaque
Une étude approfondie conduite chez des volontaires sains, hommes et femmes, recevant les doses de 0,5, 1, 2 et 4 mg de ropinirole sous forme de comprimé pelliculé (à libération immédiate) une fois par jour a montré, par rapport au placebo, une augmentation maximum de la durée de l'intervalle QT de 3,46 millisecondes (estimateur de la vraie différence) à la dose de 1 mg. La limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % pour le plus grand effet moyen était inférieure à 7,5 millisecondes. L'effet du ropinirole à des doses plus élevées n'a pas été systématiquement évalué.
Les données cliniques disponibles issues de l'étude sur l'intervalle QT ne permettent pas d'indiquer un risque d'allongement de l'intervalle QT pour des doses de ropinirole jusqu'à 4 mg/jour. Le risque d'allongement de l'intervalle QT ne peut être exclu car aucune étude n'a été menée sur l'intervalle QT à des doses allant jusqu'à 24 mg/jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50 % (36 % à 57 %). Après une administration orale de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, les concentrations plasmatiques augmentent lentement, avec une C_{max} généralement atteinte entre 6 et 10 heures (médiane) après administration.
Dans une étude à l'état d'équilibre chez 25 patients parkinsoniens recevant une fois par jour 12 mg de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, un repas riche en graisse augmentait l'exposition systémique du ropinirole, tel qu'illustré par une augmentation moyenne de 20 % de l'ASC et une augmentation moyenne de 44 % de la C_{max}. Le T_{max} était retardé de 3,0 heures. Cependant, il est peu probable que ces changements soient cliniquement pertinents (ex. augmentation d'incidence d'effets 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 pelliculé (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 (approximativement 7 l/kg).

Biotransformation
Le ropinirole est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP1A2 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.

Elimination
Le ropinirole est éliminé de la circulation systémique moyennant une demi-vie d'élimination moyenne d'environ 6 heures. L'augmentation de l'exposition systémique au ropinirole (C_{max} et aire sous la courbe) est approximativement proportionnelle à 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 interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques a été observée. Après administration de ropinirole sous forme de comprimé à libération prolongée, la variabilité interindividuelle de la C_{max} était située entre 30 % et 55 % et celle de l'AUC, entre 40 % et 70 %, à l'état d'équilibre.

Insuffisance rénale
Aucune modification n'a été observée au niveau de la pharmacocinétique du ropinirole chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et en insuffisance rénale légère à modérée.

Chez les patients souffrant d'une pathologie rénale à un stade terminal et sous hémodialyse régulière, la clairance orale du ropinirole est réduite d'environ 30 %. La clairance orale des métabolites SKF-104557 et SKF-89124 était également réduite respectivement d'environ 80 % et 60 %. C'est pourquoi, la dose maximale recommandée est limitée à 18 mg/jour chez ces patients parkinsoniens (voir rubrique 4.2).

Grossesse
Des changements physiologiques liés à la grossesse (dont une baisse de l'activité des CYP1A2) devraient progressivement conduire à une exposition systémique maternelle accrue au ropinirole (voir également rubrique 4.6).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité sur la reproduction
Des études de fertilité chez la rate ont montré des effets sur l'implantation en raison de l'effet hypoprolactinémiant du ropinirole. Il convient de noter que la prolactine n'est pas essentielle pour l'implantation chez l'humain.
L'administration de ropinirole à des rates gestantes à des doses toxiques pour la mère a entraîné une diminution du poids fœtal à 60 mg/kg/jour (ASC moyenne chez les rats est environ 2 fois plus élevée que l'ASC la plus élevée à la Dose Maximale Recommandée chez les Humains (DMRH)), une augmentation de la mortalité fœtale à 90 mg/kg/jour (environ 3 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH) et des malformations des doigts à 150 mg/kg/jour (environ 5 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH). Il n'y a eu aucun effet tératogène chez le rat à 120 mg/kg/jour (environ 4 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH) et aucune indication d'un quelconque effet durant l'organogenèse chez le lapin lorsque le ropinirole était administré seul à la dose de 20 mg/kg (9,5 fois la C_{max} moyenne humaine à la DMRH). Néanmoins, chez le lapin, l'administration concomitante de 10 mg/kg de ropinirole (4,8 fois la C_{max} moyenne humaine à la DMRH) et de L-dopa par voie orale a induit une augmentation de l'incidence et de la sévérité des malformations des doigts par rapport à l'administration de L-dopa seule.

Toxicologie
Le profil toxicologique 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. Uniquement chez le rat albinos, une dégénérescence rétinienne a été observée dans une étude à long terme à la dose la plus forte (50 mg/kg/jour), probablement liée à une exposition prolongée à la lumière.

Génotoxicité
Les tests habituels *in vitro* et *in vivo* n'ont mis en évidence aucune génotoxicité.

Cancérogénèse
Au cours des études de deux ans conduites chez la souris et le rat à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour, il n'a pas été mis en évidence d'effet carcinogène chez la souris. Chez le rat, les seules lésions liées au ropinirole ont été une hyperplasie des cellules de Leydig et des adénomes testiculaires résultant de l'hypoprolactinémie induite par le ropinirole. Ces lésions sont considérées comme un phénomène propre à l'espèce et ne constituent pas un risque pour l'utilisation clinique du ropinirole.

Pharmacologie de sécurité
Des études *in vitro* ont montré que le ropinirole inhibe les canaux hERG. L'IC_{50} est 5 fois plus élevée que la concentration plasmatique maximum attendue pour des patients traités aux plus fortes doses recommandées (24 mg/jour). Voir rubrique 5.1.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyaux des comprimés à libération prolongée : Hypromellose, huile de ricin hydrogénée, carmellose sodique, povidone (K29-32), maltodextrine, stéarate de magnésium, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, mannitol (E421), oxyde de fer jaune (E172), dibéhénate de glycérol.

REQUIP-MODUTAB 2 mg comprimés à libération prolongée :
Pelliculage : OPADRY rose OY-S-24900 (hypromellose, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), macrogol 400, oxyde de fer rouge (E172)).

REQUIP-MODUTAB 4 mg comprimés à libération prolongée :
Pelliculage : OPADRY brun-clair OY-27207 (hypromellose, dioxyde de titane (E171), macrogol 400, laque aluminique jaune orangé FCF (E110), laque aluminique de carmin d'indigo (E132)).

REQUIP-MODUTAB 8 mg comprimés à libération prolongée :
Pelliculage : OPADRY rouge 03B25227 (hypromellose, oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer noir (E172), macrogol 400, oxyde de fer rouge (E172))

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Comprimés à 2 mg : 2 ans

Comprimés à 4 mg et 8 mg : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

REQUIP-MODUTAB 2 mg comprimés à libération prolongée :
Boîtes de 28 ou 84 comprimés à libération prolongée en plaquette avec sécurité enfant (PVC/PE/PVdC-Aluminium/Papier)

REQUIP-MODUTAB 4 mg comprimés à libération prolongée :
Boîtes de 28 ou 84 comprimés à libération prolongée en plaquette avec sécurité enfant (PVC/PE/PVdC-Aluminium/Papier)

REQUIP-MODUTAB 8 mg comprimés à libération prolongée :
Boîtes de 28 ou 84 comprimés à libération prolongée en plaquette avec sécurité enfant (PVC/PE/PVdC-Aluminium/Papier)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

REQUIP-MODUTAB 2 mg comprimés à libération prolongée : BE316531; LU: 2008060006
REQUIP-MODUTAB 4 mg comprimés à libération prolongée : BE316556; LU: 2008060008
REQUIP-MODUTAB 8 mg comprimés à libération prolongée : BE316565; LU: 2008060004

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

Date de première autorisation : 21/04/2008
Date de dernier renouvellement : 22/03/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2026 (v41)