RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Requip 1 mg comprimés pelliculés
Requip 2 mg comprimés pelliculés
Requip 5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Requip 1 mg comprimés pelliculés :
Chaque comprimé pelliculé contient 1 mg de ropinirole sous forme de chlorhydrate de ropinirole.
Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 44,9 mg de lactose
Requip 2 mg comprimés pelliculés :
Chaque comprimé pelliculé contient 2 mg de ropinirole sous forme de chlorhydrate de ropinirole.
Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 44,6 mg de lactose
Requip 5 mg comprimés pelliculés :
Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de ropinirole sous forme de chlorhydrate de ropinirole.
Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 43,7 mg de lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Requip 1 mg comprimés pelliculés :
Comprimés de couleur verte et de forme pentagonale à bords biseautés portant la mention "SB" sur une face et la mention "4892" sur l'autre face.
Requip 2 mg comprimés pelliculés :
Comprimés de couleur rose et de forme pentagonale à bords biseautés portant la mention "SB" sur une face et la mention "4893" sur l'autre face.
Requip 5 mg comprimés pelliculés :
Comprimés de couleur bleue et de forme pentagonale à bords biseautés portant la mention "SB" sur une face et la mention "4894" 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.

Requip doit être administré trois fois par jour, de préférence au cours des repas pour améliorer la tolérance gastro-intestinale.

Initiation du traitement
La dose initiale de ropinirole 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 :

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

Poursuite du traitement
Après la phase d'instauration, la dose de ropinirole peut être augmentée chaque semaine de 0,5 à 1 mg par prise, 3 fois par jour (soit de 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'initiation décrite ci-dessus, la dose de ropinirole peut être augmentée jusqu'à 24 mg par jour.

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

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

Lorsque Requip est administré en association à la lévodopa, la dose de lévodopa peut être progressivement réduite en fonction de la réponse symptomatique. Lors d'essais cliniques, la dose de lévodopa était progressivement réduite d'environ 20 % chez les patients traités par Requip en tant que traitement d'appoint. Chez les patients se trouvant à un stade avancé de la maladie de Parkinson, recevant le ropinirole en combinaison avec la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître pendant la titration initiale du ropinirole. 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 le nombre de prises quotidiennes sur une période d'une semaine (voir rubrique 4.4).

Enfants et adolescents
Requip 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.

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 sera de 0,25 mg trois fois par jour. Les augmentations supplémentaires de la dose seront basées sur la tolérance et l'efficacité. La dose maximale recommandée de Requip 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, dans certains cas sans signes avant-coureurs, a été rapporté peu fréquemment. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets et doivent être avertis d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou 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. 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. La réduction de la dose ou l'interruption progressive du traitement doit être envisagée en cas de développement de ces symptômes.

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

Hypotension
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.

Sodium
Chaque Requip comprimé pelliculé (1, 2 et 5 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 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 (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.

Affections du système immunitaire
Fréquence indéterminée : Réactions d'hypersensibilité (incluant urticaire, angioedème, éruption cutanée, prurit).

Affections psychiatriques
Fréquent : hallucinations.
Peu fréquent : réactions psychotiques (autres que des hallucinations) incluant délire, illusions, paranoïa.
Fréquence indéterminée : agressivité*, syndrome de dysrégulation dopaminergique, manie (voir rubrique 4.4), troubles du contrôle des impulsions** (voir rubrique 4.4).

*L'agressivité a été associée à des réactions psychotiques ainsi qu'à des symptômes compulsifs.
**Troubles du contrôle des impulsions : le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, agression, les dépenses ou achats compulsifs, la frénésie alimentaire et l'alimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par agonistes dopaminergiques, dont fait partie Requip (voir rubrique 4.4).

Utilisation en association :
Fréquent : confusion.

Affections du système nerveux
Très fréquent : somnolence.
Fréquent : étourdissements (incluant les vertiges).
Peu fréquent : accès de sommeil d'apparition soudaine, somnolence diurne excessive.
Le ropinirole est associé à une somnolence et a été peu fréquemment associé à une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine.

Utilisation en monothérapie :
Très fréquent : syncope.

Utilisation en association :
Très fréquent : dyskinésie. Chez les patients se trouvant à un stade avancé de la maladie de Parkinson, des dyskinésies peuvent apparaître pendant la titration initiale du ropinirole. Les essais cliniques montrent qu'une réduction de la dose de lévodopa peut améliorer les dyskinésies (voir rubrique 4.2).

Affections vasculaires
Peu fréquent : hypotension orthostatique, hypotension.
L'hypotension ou l'hypotension orthostatique est rarement sévère.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Peu fréquent : hoquet.

Affections gastro-intestinales
Très fréquent : nausées.
Fréquent : pyrosis.

Utilisation en monothérapie :
Fréquent : vomissements, douleurs abdominales.

Affections hépatobiliaires
Fréquence indéterminée : réactions hépatiques, principalement une élévation des enzymes hépatiques.

Affections des organes de reproduction et du sein
Fréquence indéterminée : érection spontanée.

Troubles généraux
Utilisation en monothérapie :
Fréquent : œdème périphérique (y compris dans les jambes).
Fréquence indéterminée : syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques (incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs).

Syndrome de sevrage aux agonistes dopaminergiques
Des effets indésirables non-moteurs peuvent apparaître lors de la diminution de la dose ou de l'arrêt du traitement par des agonistes dopaminergiques dont le ropinirole (voir rubrique 4.4).

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: agents dopaminergiques, agonistes de la dopamine

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.

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La biodisponibilité du ropinirole est d'environ 50 % (36 % à 57 %). L'absorption orale du ropinirole sous forme de comprimé pelliculé (à libération immédiate) est rapide avec une C_{max} obtenue en moyenne 1,5 heure après la prise. Un repas riche en graisse diminue l'absorption de ropinirole, comme l'indique le retard du T_{max} médian de 2,6 heures et la diminution moyenne de 25 % de la C_{max}.

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

Biotransformation
Le ropinirole est principalement métabolisé par l'enzyme CYP1A2 du cytochrome P450 et ses métabolites sont essentiellement éliminés par voie urinaire. Le métabolite principal est au moins 100 fois moins puissant que le ropinirole dans les modèles animaux explorant la fonction dopaminergique.

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 ASC) 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.

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 du fœtal à 60 mg/kg/jour (ASC moyenne chez le rat est environ 2 fois plus élevée que l'ASC la plus élevée à la Dose Maximale Recommandée chez les Humains (DMRH)), une augmentation de la mortalité fœtale à 90 mg/kg/jour (environ 3 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH) et des malformations des doigts à 150 mg/kg/jour (environ 5 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH). Il n'y a eu aucun effet tératogène chez le rat à 120 mg/kg/jour (environ 4 fois l'ASC la plus élevée à la DMRH) et aucune indication d'un quelconque effet durant l'organogenèse chez le lapin lorsque le ropinirole était administré seul à la dose de 20 mg/kg (9,5 fois la C_{max} moyenne chez l'humain 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

Noyau des comprimés :

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium.

Pelliculage :

Requip 1 mg comprimés pelliculés :
Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132).

Requip 2 mg comprimés pelliculés :
Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172).

Requip 5 mg comprimés pelliculés :
Hypromellose
Macrogol 400
Dioxyde de titane (E171)
Laque aluminique de carmin d'indigo (E132)
Polysorbate 80 (E433).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 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

Plaquettes en PVC/PE/PVdC-Aluminium/Papier avec sécurité enfant ou plaquettes en Aluminium (Alu) –Alu/Papier avec sécurité enfant
Requip 1 mg comprimés pelliculés :
Emballage de 21, 84 comprimés pelliculés
Requip 2 mg comprimés pelliculés :
Emballage de 21, 84 comprimés pelliculés
Requip 5 mg comprimés pelliculés :
Emballage de 21, 84 comprimés pelliculés

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 1 mg	BE182314; LU: 2009080539
Requip 2 mg	BE182305; LU: 2009080540
	BE184502; LU: 2009080541
Requip 5 mg	

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

Date de première autorisation : 14/04/1997
Date de dernier renouvellement : 06/08/2007

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2026 (v55)