

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrRAN™-ROPINIROLE

Comprimés de chlorhydrate de ropinirole, Norme Mfr.

0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg et 5,0 mg de ropinirole

Antiparkinsonien - Agoniste dopaminergique

Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.,
126 East Drive
Brampton, ON
L6T 1C1

Date de révision :
Le 29 juin 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 206743

Marque de commerce RAN, propriété de Sun Pharmaceuticals Industries Ltd.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	24
SURDOSAGE	25
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	31
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	31
ESSAIS CLINIQUES	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	38
TOXICOLOGIE	40
RÉFÉRENCES	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	50

PrRAN™-ROPINIROLE
Comprimés de chlorhydrate de ropinirole

0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg et 5,0 mg de ropinirole

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Comprimés à 0.25 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg, 5.0 mg	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose anhydre, monohydrate de lactose, macrogol/polyéthylèneglycol 400, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (comprimés à 0,5 mg et 1,0 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 2,0 mg), oxyde de fer noir (comprimés à 1,0 mg), pigment laqué carmin d'indigo (comprimés à 1,0 mg et 5,0 mg), macrogol/polyéthylèneglycol 4000 (comprimés à 5.0 mg), talc (comprimés à 0,25 mg et 5.0 mg). Les comprimés ne contiennent pas de saccharose, de tartrazine, ni de colorant azoïque.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes :

RAN-ROPINIROLE (chlorhydrate de ropinirole) est indiqué pour le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique.

RAN-ROPINIROLE peut s'employer aussi bien en thérapie précoce sans lévodopa qu'en thérapie d'appoint avec la lévodopa.

Gériatrie (> 65 ans) :

La clairance orale de RAN-ROPINIROLE est réduite chez les patients de plus de 65 ans, toutefois la posologie du ropinirole pour les personnes âgées peut être ajustée de la façon normale. (Voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Gériatrie.)

Pédiatrie (≤ 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de RAN-ROPINIROLE n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans, RAN-ROPINIROLE n'est donc pas recommandé dans cette population de patients.

CONTRE-INDICATIONS

RAN-ROPINIROLE est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au chlorhydrate de ropinirole ou aux excipients du médicament. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Accès de sommeil

Des patients recevant un traitement par chlorhydrate de ropinirole et d'autres agents dopaminergiques ont signalé un endormissement soudain pendant le déroulement d'activités quotidiennes, notamment au volant d'un véhicule, ce qui a causé un accident dans certains cas. Bien que certains des patients aient dit avoir éprouvé de la somnolence pendant leur traitement par chlorhydrate de ropinirole, d'autres ont indiqué n'avoir eu aucun signe avant-coureur, tel qu'une somnolence excessive, et estiment qu'ils étaient alertes jusqu'au moment de l'endormissement soudain.

Le médecin doit mettre le patient au courant des cas d'accès de sommeil signalés, tout en retenant que ces manifestations NE surviennent PAS seulement à l'instauration du traitement. On doit aussi signaler au patient que l'endormissement est parfois survenu sans avertissement. Advenant qu'une somnolence ou un accès de sommeil se produisent, le patient doit en aviser son médecin immédiatement.

Jusqu'à ce qu'on en sache davantage sur la prise en charge de cette manifestation indésirable grave et imprévisible, on doit conseiller au patient de ne pas conduire ni de s'adonner à d'autres activités (p. ex., l'actionnement de machines) où l'émoussement de l'état d'éveil pourrait entraîner un risque de blessures graves ou mettre la vie de la personne ou celle des autres en danger. Des cas d'endormissement pendant le déroulement d'activités quotidiennes ont aussi été signalés chez des patients prenant d'autres agents dopaminergiques. Par conséquent, le recours à ces derniers comme traitement de remplacement pourrait ne pas atténuer les accès de sommeil.

La cause exacte des accès de sommeil n'est pas connue à l'heure actuelle. On sait toutefois que de nombreux parkinsoniens présentent une altération de l'architecture du sommeil, menant à une somnolence diurne excessive ou à des siestes spontanées, et que les agents dopaminergiques peuvent provoquer la somnolence. En raison de l'insuffisance actuelle de données, on n'est pas en mesure de déterminer si les accès de sommeil sont attribuables à RAN-ROPINIROLE, aux agents dopaminergiques en général ou à la maladie de Parkinson en soi.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir les données sur les animaux dans la PARTIE II : TOXICOLOGIE, Carcinogénèse/mutagenèse.

Cardiovasculaire

Patients présentant des états cardiovasculaires pré-existants

N'ayant pas été étudié dans de tels cas, chlorhydrate de ropinirole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents ou des signes d'affection cardiovasculaire importante, notamment d'infarctus du myocarde, d'angor instable, de décompensation cardiaque, d'arythmie cardiaque, d'affection occlusive des vaisseaux (dont les vaisseaux cérébraux) ou de myocardiopathie.

L'expérience avec l'utilisation de chlorhydrate de ropinirole chez des patients traités par des antihypertenseurs et des antiarythmiques étant limitée, la dose de RAN-ROPINIROLE doit être augmentée avec prudence dans de tels cas.

Hypotension orthostatique

Les agonistes dopaminergiques semblent perturber la régulation de la tension artérielle dans la circulation générale, occasionnant ainsi des symptômes orthostatiques d'étourdissement ou de vertige, avec ou sans hypotension confirmée. Ces symptômes semblent survenir surtout à l'instauration ou durant l'augmentation graduelle de la dose. On doit donc surveiller attentivement, surtout pendant cette période, l'apparition de signes ou de symptômes d'hypotension orthostatique chez les patients traités par RAN-ROPINIROLE et d'autres agonistes dopaminergiques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On doit aussi prévenir le patient de ce risque (voir PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Tissu conjonctif

Complications fibreuses

Des cas de fibrose rétropéritonéale, infiltrats pulmonaires, épanchement pleural, épaississement pleural, péricardite et valvulopathie cardiaque ont été signalés chez certains patients traités par des agents dopaminergiques dérivés de l'ergot. Bien que ces complications puissent se résorber lorsque la prise du médicament est interrompue, la résolution complète ne survient pas dans tous les cas.

Même si ces effets indésirables semblent liés à la structure ergoline de ces composés, on ne sait pas si les agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot en sont la cause.

Un petit nombre de rapports de complications fibreuses, y compris épanchement pleural, fibrose pleurale, maladies pulmonaires interstitielles et valvulopathie cardiaque, ont été reçus dans le cadre du programme de développement et de l'expérience post-commercialisation de chlorhydrate de ropinirole. Quoique les données probantes ne soient pas suffisantes pour établir un lien causal entre chlorhydrate de ropinirole et ces complications fibreuses, une contribution de chlorhydrate de ropinirole ne peut être complètement écartée dans de rares cas.

Neurologique

Syndrome neuroleptique malin

Un complexe symptomatologique ressemblant au syndrome neuroleptique malin (caractérisé par une température élevée, une rigidité musculaire, une altération de la conscience et une instabilité du système nerveux autonome), sans autre étiologie évidente, a été signalé en association avec une diminution rapide de la dose, l'arrêt ou la modification du traitement antiparkinsonien.

On a signalé spontanément un seul cas du complexe symptomatologique ressemblant au syndrome neuroleptique malin chez un homme diabétique de 66 ans atteint de la maladie de Parkinson. Dans ce cas, de la fièvre, une rigidité musculaire et une somnolence sont survenues huit jours après le début du traitement par chlorhydrate de ropinirole. Le patient souffrait aussi de bronchite aiguë qui a résisté à l'antibiothérapie. On a cessé d'administrer chlorhydrate de ropinirole trois jours avant la mort du patient. Le médecin ayant signalé le cas juge que

l'imputabilité de ces manifestations au traitement par chlorhydrate de ropinirole est possible (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

On a signalé spontanément un seul cas de myalgie sévère entourant la cuisse chez un homme de 66 ans. Le médecin ayant signalé le cas juge que l'imputabilité de cette manifestation au traitement par chlorhydrate de ropinirole est probable.

Dyskinésies et thérapie d'appoint par la lévodopa

RAN-ROPINIROLE peut potentialiser les effets dopaminergiques indésirables de la lévodopa et ainsi entraîner ou exacerber des dyskinésies. La réduction de la dose de la lévodopa peut atténuer cet effet indésirable.

Ophthalmologique

Pathologie rétinienne chez le rat

Dans une étude de cancérogenèse de deux ans où on a administré le ropinirole à des rats albinos de souche Sprague-Dawley, une atrophie de la rétine a été observée à une fréquence de 0 %, 1,4 %, 1,4 % et 10 % chez les rats mâles et de 0 %, 4,4 %, 2,9 % et 12,9 % chez les femelles aux doses de 0, de 1,5, de 15 et de 50 mg/kg par jour respectivement. La fréquence était significative sur le plan statistique à la dose de 50 mg/kg par jour. Cette dose représente une exposition au ropinirole 2,8 fois supérieure (ASC) et 13,1 fois supérieure (C_{max}) à ce que serait l'exposition au ropinirole chez l'humain à la dose maximale recommandée de chlorhydrate de ropinirole de 24 mg par jour.

Bien que la pertinence éventuelle de cet effet pour les humains n'ait pas été établie, on ne peut exclure que les individus albinos (ou les personnes souffrant d'albinisme oculaire) pourraient être plus sensibles au ropinirole que les personnes ayant une pigmentation normale. Par conséquent, ces patients ne doivent prendre le ropinirole que s'ils font l'objet d'une surveillance ophtalmologique.

Psychiatrique

Comportements compulsifs

Des symptômes ayant trait au contrôle des impulsions, y compris des comportements compulsifs (notamment le jeu pathologique, l'hypersexualité, le magasinage compulsif et la frénésie alimentaire) ont été signalés chez des patients traités par des agents dopaminergiques, dont le ropinirole (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Ces comportements ont été le plus souvent réversibles par suite de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement. Dans certains cas survenus chez des patients prenant le ropinirole, d'autres facteurs étaient présents, tels que des antécédents de comportements compulsifs ou un traitement dopaminergique concomitant.

L'agression a été associée à des réactions psychotiques ainsi qu'à des symptômes compulsifs.

Hallucinations

Thérapie précoce : Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, chlorhydrate de ropinirole a provoqué des hallucinations chez 5,1 % des patients en thérapie précoce (1,4 % du groupe sous placebo). Les hallucinations ont atteint un degré de sévérité suffisant pour entraîner l'arrêt du traitement dans 1,3 % des cas. La fréquence des hallucinations était fonction de la dose.

Dans une étude de 5 ans comparant chlorhydrate de ropinirole à la lévodopa chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson, la fréquence globale des hallucinations était de 17,3 % (31/179) chez les patients traités par chlorhydrate de ropinirole et de 5,6 % (5/89) chez ceux sous lévodopa. Les hallucinations ont mené à l'arrêt du traitement chez 5,0 % des sujets sous chlorhydrate de ropinirole et chez 2,2 % des sujets sous lévodopa. Dans une étude de 3 ans comparant chlorhydrate de ropinirole à un autre agoniste dopaminergique, la fréquence globale des hallucinations était de 9,5 % (16/168) chez les patients traités par chlorhydrate de ropinirole et de 9,0 % (15/167) chez ceux recevant le médicament actif de référence. Les hallucinations ont mené à l'arrêt du traitement chez 2,4 % des sujets sous chlorhydrate de ropinirole et chez 3,0 % des sujets sous l'agent de référence.

Coadministration de la sélégiline : Dans une étude de 5 ans, des patients sous chlorhydrate de ropinirole prenant aussi de la sélégiline ont signalé une fréquence plus élevée d'hallucinations (23,5 %) que ceux ne prenant pas de sélégiline (12,2 %); on n'a pas observé cet effet de sous-population dans le groupe sous lévodopa (hallucinations avec sélégiline concomitante = 2,0 % vs hallucinations sans sélégiline = 8,0 %).

Thérapie d'appoint : Des hallucinations se sont présentées chez 10,1 % des patients recevant chlorhydrate de ropinirole et de la lévodopa, comparativement à 4,2 % des patients recevant un placebo et de la lévodopa. Les hallucinations ont atteint un degré de sévérité suffisant pour entraîner l'arrêt du traitement dans 1,9 % des cas. La fréquence des hallucinations était fonction de la dose.

Peau

Mélanome

Des études épidémiologiques ont révélé que les patients atteints de la maladie de Parkinson courent un risque plus élevé (de 2 à environ 6 fois supérieur) de présenter un mélanome que la population générale. Il n'est pas clair si le risque accru observé était attribuable à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs tels les médicaments employés pour traiter la maladie de Parkinson. C'est pourquoi on conseille aux patients et aux fournisseurs de soins de santé d'examiner la peau fréquemment et à intervalles réguliers à la recherche d'un mélanome pendant le traitement par chlorhydrate de ropinirole, *quelle que soit* l'indication pour laquelle il a été prescrit. Idéalement, un professionnel de la santé dûment qualifié (p. ex. un dermatologue) doit effectuer un examen périodique de la peau.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'utilisation de RAN-ROPINIROLE pendant la grossesse n'est pas recommandée à moins que les bienfaits escomptés du traitement pour la mère justifient les risques possibles pour le fœtus. Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur le ropinirole chez la femme enceinte.

Effets tératogènes :

Comme le ropinirole a produit des effets tératogènes sur les animaux et a altéré leur croissance, on conseille aux patientes d'informer leur médecin si elles deviennent enceintes ou si elles prévoient le devenir durant le traitement (voir TOXICOLOGIE).

L'administration de chlorhydrate de ropinirole à des rates gravides pendant l'organogenèse (du

8e au 15e jour de gestation) a causé une réduction du poids des fœtus à la dose de 60 mg/kg par jour (ASC environ 3,4 fois celle de la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 8 mg trois fois par jour), une augmentation de la mort fœtale à celle de 90 mg/kg par jour (ASC 5,1 fois celle de la DMRH) et des malformations à celle de 120 mg/kg par jour (ASC 6,8 fois celle de la DMRH). Ces effets sont survenus à des doses toxiques pour la mère. Chez le lapin, il n'y a pas eu de signe d'effet pendant l'organogenèse à la dose de 20 mg/kg par jour toxique pour la mère (9,5 fois la Cmax moyenne de la DMRH). Toutefois, le ropinirole à 10 mg/kg (4,8 fois la Cmax moyenne de la DMRH) administré aux lapins en association avec la L-dopa par voie orale a produit une incidence et une gravité plus importantes de malformations (particulièrement digitales) que la L-dopa administrée seule.

Dans une étude en période périnatale et postnatale chez le rat, le chlorhydrate de ropinirole à la dose de 10 mg/kg par jour (ASC 0,5 à 0,6 fois celle de la DMRH) a perturbé la croissance et le développement des ratons allaités ainsi que le développement neurologique des ratons femelles.

Femmes qui allaitent : Comme RAN-ROPINIROLE inhibe la lactation, il ne doit pas être administré aux mères qui veulent allaiter leur enfant.

Il n'existe aucune donnée portant sur l'excrétion du ropinirole dans le lait humain. Des études chez le rat ont révélé que le chlorhydrate de ropinirole ou ses métabolites, ou les deux, traversaient le placenta et passaient dans le lait maternel. Par conséquent, le fœtus humain ou le nouveau-né peuvent être exposés à l'activité propre aux agonistes dopaminergiques.

Utilisation chez les femmes sous hormonothérapie substitutive : Chez les femmes sous hormonothérapie au long cours par œstrogènes conjugués, il y a eu une diminution de la clairance après administration orale et une prolongation de la demi-vie d'élimination, par rapport à celles des femmes qui ne prenaient pas d'œstrogènes (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). Chez les femmes qui suivent déjà une hormonothérapie substitutive, on peut augmenter graduellement la dose de RAN-ROPINIROLE de la manière recommandée et selon la réponse clinique. Cependant, si l'hormonothérapie est interrompue ou instaurée en cours de traitement par RAN-ROPINIROLE, il peut être nécessaire d'adapter la posologie de ce dernier.

Pédiatrie : L'innocuité et l'efficacité de chlorhydrate de ropinirole chez les enfants n'ont pas été établies.

Atteinte rénale : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de chlorhydrate de ropinirole en présence d'atteinte rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine entre 30 et 50 mL/min; voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

RAN-ROPINIROLE n'ayant pas fait l'objet d'étude chez des patients présentant une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min et absence de dialyse régulière), son administration dans de tels cas n'est pas recommandée.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale, on recommande une dose maximale moins élevée qui, comparativement à l'exposition maximale évaluée dans les études cliniques, entraîne une exposition similaire au ropinirole, et une exposition 4,5 fois plus grande

au métabolite inactif N-despropylropinirole (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques). On doit faire preuve de prudence si des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP1A2 sont employés concurremment chez ces patients.

Atteinte hépatique : Le ropinirole n'ayant pas été étudié chez des patients présentant une atteinte hépatique, son administration n'est pas recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Manifestations indésirables les plus fréquentes

Les manifestations indésirables survenues dans au moins 10 % des cas sont les suivantes : **en thérapie précoce** : nausées, étourdissements, somnolence, céphalées, œdème périphérique, vomissements, syncope, fatigue et infection virale; **en thérapie d'appoint** : dyskinésies, nausées, étourdissements, somnolence et céphalées.

Réactions indésirables associées à l'arrêt du traitement

Sur les 1 599 sujets traités par chlorhydrate de ropinirole au cours des essais cliniques avant la mise sur le marché, les pourcentages de patients ayant abandonné le traitement à cause de réactions indésirables ont été de 17,1 % dans les essais en thérapie précoce et de 17,3 % dans ceux en thérapie d'appoint. Les manifestations ayant entraîné l'abandon du traitement par chlorhydrate de ropinirole dans au moins 1 % des cas traités sont les suivantes : **en thérapie précoce** : nausées (6,4 %), étourdissements (3,8 %), aggravation de la maladie de Parkinson (1,3 %), hallucinations (1,3 %), céphalées (1,3 %), somnolence (1,3 %) et vomissements (1,3 %); **en thérapie d'appoint** : étourdissements (2,9 %), dyskinésies (2,4 %), confusion (2,4 %), vomissements (2,4 %), hallucinations (1,9 %), nausées (1,9 %), anxiété (1,9 %) et transpiration accrue (1,4 %). Les patients de plus de 75 ans ($n = 130$) ont abandonné le traitement à cause d'hallucinations, de confusion et d'étourdissements un peu plus fréquemment que ceux de moins de 75 ans.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Fréquence des effets indésirables dans les essais cliniques contrôlés par placebo

Les essais cliniques n'ont pas fait ressortir de différence notable entre les sujets traités par chlorhydrate de ropinirole et les témoins sous placebo en ce qui concerne la fréquence d'hypotension orthostatique, manifestation fréquemment associée à l'instauration d'un traitement par un agoniste dopaminergique. On a cependant observé des chutes de tension artérielle systolique à < 90 mm Hg chez 13 % (< 65 ans), 16 % (65 à 75 ans) et 7,6 % (> 75 ans) des patients traités par chlorhydrate de ropinirole.

Le tableau suivant présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets traités par chlorhydrate de ropinirole ayant participé aux essais contrôlés par placebo pendant une durée atteignant un an. Les patients prenaient des doses variant de 0,75 mg à 24 mg par jour. Les effets indésirables signalés sont classés suivant la terminologie uniformisée par l'Organisation mondiale de la Santé sur les effets indésirables (WHO-ART).

Tableau 1 Effets indésirables survenus à une fréquence > 1 % dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés par placebo en thérapie précoce et en thérapie d'appoint

	Thérapie précoce		Thérapie d'appoint	
	chlorhydrate de ropinirole N = 157 % de cas	Placebo N = 147 % de cas	chlorhydrate de ropinirole N = 208 % de cas	Placebo N = 120 % de cas
Système nerveux autonome				
Transpiration accrue	6,4	4	7,2	1
Sécheresse de la bouche	5,1	3	5,3	0
Bouffées congestives	3,2	0	1,4	0
Corps entier — général				
Œdème périphérique	13,4	4	3,9	2
Fatigue	10,8	4	-	-
Blessure	-	-	10,6	9
Douleurs	7,6	4	5,3	3
Asthénie	6,4	1	-	-
Concentration du médicament accrue	4,5	2	6,7	3
Douleur thoracique	3,8	2	-	-
Malaise	3,2	0	1,4	0
Effet thérapeutique diminué	1,9	0	-	-
Cellulite	1,3	0	-	-
Symptômes pseudo-grippaux	-	-	1,0	0
Fièvre	-	-	1,4	0
Système cardiovasculaire, général				
Syncope	11,5	1	2,9	1
Hypotension orthostatique	6,4	4	-	-
Hypertension artérielle	4,5	3	3,4	3
Hypotension artérielle	1,9	0	2,4	0
Insuffisance cardiaque	-	-	1,0	0
Systèmes nerveux central et périphérique				
Étourdissements	40,1	2	26,0	1
Dyskinésies	-	-	33,7	1
Céphalées	17,2	1	16,8	1
Ataxie (chutes)	-	-	9,6	6
Tremblement	-	-	6,3	2
Paresthésie	-	-	5,3	2
Hyperesthésie	3,8	2	-	-
Dystonie	-	-	4,3	4
Hypokinésie	-	-	5,3	4
Parésie	-	-	2,9	0
Trouble de la parole	-	-	1,0	0
Vertiges	1,9	0	-	-
Syndrome du canal carpien	1,3	0	-	-

Tableau 1 (suite) Effets indésirables survenus à une fréquence > 1 % dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés par placebo en thérapie précoce et en thérapie d'appoint

	Thérapie précoce		Thérapie d'appoint	
	chlorhydrate de ropinirole N = 157 % de cas	Placebo N = 147 % de cas	chlorhydrate de ropinirole N = 208 % de cas	Placebo N = 120 % de cas
Appareil digestif				
Nausées	59,9	21,8	29,8	18,3
Vomissements	12,1	6,8	7,2	4,2
Dyspepsie	9,6	4,8	-	-
Constipation	8,3	7,5	5,8	3,3
Douleurs abdominales	6,4	2,7	8,7	7,5
Diarrhée	-	-	4,8	2,5
Anorexie	3,8	1,4	-	-
Flatulence	2,5	1,4	1,9	0,8
Trouble dentaire	1,9	0,7	1,0	0,8
Sialorrhée	-	-	2,4	0,8
Colite	1,3	0	-	-
Dysphagie	1,3	0	2,4	0,8
Parodontite	1,3	0	1,4	0,8
Éructation	-	-	1,4	0
Incontinence fécale	-	-	1,0	0
Hémorroïdes	-	-	1,0	0
Reflux gastro-œsophagien	-	-	1,0	0
Troubles digestifs (non précisés)	-	-	1,0	0
Mal de dent	-	-	1,0	0
Appareil auditif et vestibulaire				
Acouphènes	1,3	0	-	-
Fréquence et rythme cardiaques				
Palpitations	3,2	2,0	2,9	2,5
Extrasystoles	1,9	0,7	-	-
Tachycardie	1,9	0	1,0	0
Fibrillation auriculaire	1,9	0	-	-
Tachycardie supraventriculaire	1,3	0	-	-
Bradycardie	-	-	1,0	0
Foie et appareil biliaire				
Gamma-glutamyl transférase élevée	1,3 1,3	0,7 0	1,0 -	0 -
Troubles métaboliques et nutritionnels				
Phosphatases alcalines élevées	2,5	1,4	1,0	0
Perte de poids corporel	-	-	2,4	0,8
Hypoglycémie	1,3	0	-	-
Appareil locomoteur				
Arthralgie	-	-	6,7	5,0
Arthrite	-	-	2,9	0,8
Aggravation de l'arthrite	1,3	0	1,4	0
Myocarde, endocarde, péricarde, valvules				
Ischémie myocardique	1,3	0,7	-	-

Tableau 1 (suite)

Effets indésirables survenus à une fréquence > 1 % dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés par placebo en thérapie précoce et en thérapie d'appoint

	Thérapie précoce		Thérapie d'appoint	
	chlorhydrate de ropinirole N = 157 % de cas	Placebo N = 147 % de cas	chlorhydrate de ropinirole N = 208 % de cas	Placebo N = 120 % de cas
Troubles psychiatriques				
Somnolence	40,1	6	20,2	8,3
Anxiété	-	-	6,3	3,3
Confusion mentale	5,1	1	8,7	1,7
Hallucinations	5,1	1	10,1	4,2
Nervosité	-	-	4,8	2,5
Bâillements	3,2	0	-	-
Amnésie	2,5	1	4,8	0,8
Rêves anormaux	-	-	2,9	1,7
Dépersonnalisation	-	-	1,4	0
Réaction paranoïde	-	-	1,4	0
Agitation	1,3	0	1,0	0
Concentration perturbée	1,9	0	1,0	0
Illusions	1,3	0	-	-
Anomalies de la pensée	-	-	1,4	0,8
Apathie	-	-	1,0	0
Trouble de la personnalité	-	-	1,0	0
Globules rouges				
Anémie	-	-	2,4	0
Appareil génital masculin				
Impuissance	2,5	1	-	-
Affection de la prostate	-	-	1,0	0
Trouble pénien	-	-	1,3	0
Mécanisme de résistance				
Infection des voies respiratoires supérieures	-	-	8,7	8,3
Infection virale	10,8	3	7,2	6,7
Appareil respiratoire				
Pharyngite	6,4	4	-	-
Rhinite	3,8	2	-	-
Sinusite	3,8	2	-	-
Dyspnée	3,2	0	2,9	1,7
Bronchite	2,5	1	-	-
Affection respiratoire	1,9	1	1,9	0
Pneumonie	1,3	0	1,0	0,8
Toux	-	-	1,4	0,8
Peau et annexes				
Prurit	-	-	1,0	0

Tableau 1 (suite)

Effets indésirables survenus à une fréquence > 1 % dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés par placebo en thérapie précoce et en thérapie d'appoint

	Thérapie précoce		Thérapie d'appoint	
	chlorhydrate de ropinirole N = 157 % de cas	Placebo N = 147 % de cas	chlorhydrate de ropinirole N = 208 % de cas	Placebo N = 120 % de cas
Appareil urinaire				
Infection urinaire	5,1	4,1	6,3	2,5
Cystite	1,3	0,7	-	-
Pollakiurie	-	-	1,4	0
Pyurie	-	-	1,9	0,8
Incontinence urinaire	-	-	1,9	0,8
Rétention urinaire	1,3	0,7	-	-
Dysurie	-	-	1,0	0
Troubles vasculaires extracardiaques				
Ischémie périphérique	2,5	0	-	-
Vue				
Anomalie de la vue	5,7	3,4	-	-
Anomalie oculaire	3,2	1,4	-	-
Diplopie	-	-	1,9	0,8
Xérophtalmie	1,9	0	1,4	0,8
Cataracte	-	-	1,4	0,8
Larmoiement anormal	-	-	1,4	0
Globules blancs et système réticulo-endothélial				
Éosinophilie	-	-	1,4	0

- Fréquence des effets indésirables < 1 %

En plus des effets répertoriés dans le tableau 1, on a relevé les suivants avec des fréquences égales ou supérieures chez les témoins sous placebo :

En thérapie précoce : fièvre, bouffées congestives, blessure, frissons, ataxie, dyskinésies, dystonie, hyperkinésie, contractions musculaires involontaires, paresthésie, aggravation du parkinsonisme, tremblement, diarrhée, gingivite, sialorrhée, bradycardie, goutte, hyperglycémie, perte de poids, arthralgie, arthrite, dorsalgie, myalgie, carcinome basocellulaire, anxiété, dépression, rêves anormaux, insomnie, nervosité, affection de la prostate, infection des voies respiratoires supérieures, toux, éruptions cutanées, hématurie et crampes aux jambes.

En thérapie d'appoint : asthénie, douleur thoracique, fatigue, bouffées congestives, hypotension orthostatique, anomalie de la démarche, hyperkinésie, aggravation du parkinsonisme, vertiges, douleurs abdominales, constipation, dorsalgie, myalgie, dépression, insomnie, paronirie (terme du dictionnaire de l'OMS pour les cauchemars), infection virale, infection des voies respiratoires supérieures, pharyngite, rhinite, éruptions cutanées, éruption érythémateuse, altération du goût, hématurie, crampes aux jambes, diplopie, infarctus du myocarde et extrasystoles supraventriculaires.

Effets observés au cours de l'évaluation de chlorhydrate de ropinirole avant la commercialisation Jusqu'au mois de mai 1996, on avait relevé les effets indésirables suivants — qui ne sont pas inclus dans le tableau 1 ni dans l'énumération ci-dessus — parmi les 1 599 patients traités par chlorhydrate de ropinirole dans les essais thérapeutiques. En l'absence de témoins adéquats dans certains de ces essais, il est impossible d'établir une relation de cause à effet entre ces manifestations et le traitement par chlorhydrate de ropinirole.

Les effets sont classés par appareil ou système et par ordre décroissant de fréquence selon les définitions suivantes : *manifestations fréquentes* : effets indésirables survenus à une ou plusieurs reprises chez au moins 1 pour 100 des sujets; *manifestations peu fréquentes* : effets indésirables survenus chez 1 pour 100 à 1 pour 1000 sujets; *manifestations rares* : effets indésirables survenus chez moins de 1 pour 1000 sujets.

Tableau 2 Effets indésirables observés au cours de l'évaluation de chlorhydrate de ropinirole avant la commercialisation

Fréquence	Fréquents < 10 % et ≥ 1 %	Peu fréquents < 1 % et ≥ 0,1 %	Rares < 0,1 % et ≥ 0,01 %
Systèmes et appareils de l'organisme			
Système nerveux autonome			mains moites et froides
Corps entier		pâleur, allergie, gonflement abdominal, douleur thoracique rétrosternale, œdème, réaction allergique, ascite, douleur thoracique précordiale, effet thérapeutique accru, nécrose ischémique, œdème généralisé	œdème périorbitaire, œdème facial, halitose
Appareil cardiovasculaire		insuffisance cardiaque, affection cardiaque, anomalie spécifique de l'ECG, anévrisme, cardiomégalie, anomalie de l'ECG, hypertension artérielle aggravée	cyanose, surcharge liquidienne, affection valvulaire
Systèmes nerveux central et périphérique	névralgie	hypertonie, trouble de la parole, choréo-athétose, coordination anormale, dysphonie, trouble extrapyramidal, migraine, aphasie, coma, convulsions, hypotonie, lésion d'une racine nerveuse, neuropathie périphérique, paralysie, stupeur	atrophie cérébrale, crises de grand mal, hémiparésie, hémiplégie, hyperréflexivité, neuropathie, ptosis, trouble sensoriel, hydrocéphalie
Collagène			polyarthrite rhumatoïde
Système endocrinien		gynécomastie, hypothyroïdie	syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, thyroxine élevée, goitre, hyperthyroïdie

Tableau 2 (suite)

Effets indésirables observés au cours de l'évaluation de chlorhydrate de ropinirole avant la commercialisation

Fréquence	Fréquents < 10 % et ≥ 1 %	Peu fréquents < 1 % et ≥ 0,1 %	Rares < 0,1 % et ≥ 0,01 %
Systèmes et appareils de l'organisme			
Appareil digestif	Troubles digestifs non précisés	gastrite, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, augmentation de l'appétit, œsophagite, ulcère gastroduodénal, diverticulite, hémorroïdes, hoquet, caries dentaires, amylase élevée, ulcère duodénal, duodénite, incontinence fécale, hémorragie gastro-intestinale, glossite, hémorragie rectale, méléna, pancréatite, trouble rectal, trouble salivaire, stomatite, stomatite ulcéreuse, œdème de la langue, ulcère gastrique, trouble dentaire	rétrécissement de l'œsophage, ulcère œsophagien, gastrite hémorragique, saignement gingival, hématomène, intolérance au lactose, obstruction du canal salivaire, ténésme, trouble de la langue, ulcère duodénal hémorragique, aggravation des caries dentaires
Audition		otalgie, perte d'audition, trouble vestibulaire, affection de l'oreille (non précisée)	hyperacousie, surdité
Fréquence et rythme cardiaques		arythmie, bloc de branche, arrêt cardiaque, extrasystoles supraventriculaires, tachycardie ventriculaire	bloc auriculo-ventriculaire
Foie et voies biliaires		anomalie de la fonction hépatique, ALT élevée, bilirubinémie, cholécystite, cholélithiase, atteinte hépatocellulaire, AST élevée	douleur cholécystique, aggravation de la bilirubinémie, affection de la vésicule biliaire

Tableau 2 (suite) Effets indésirables observés au cours de l'évaluation de chlorhydrate de ropinirole avant la commercialisation

Fréquence	Fréquents	Peu fréquents	Rares
	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %
Systèmes et appareils de l'organisme			
Métabolisme et nutrition	azotémie élevée	LDH élevée, azote non protéique élevé, hyperuricémie, prise de poids corporel, hyperphosphatémie, diabète sucré, glycosurie, hypercholestérolémie, acidose, hypokaliémie, hyponatrémie, soif, créatine-phosphokinase élevée, déshydratation, aggravation du diabète sucré, hyperkaliémie	anomalie électrolytique, anomalie enzymatique, hypochlorémie, obésité, phosphatases acides élevées, taux de fer sérique abaissé
Appareil locomoteur	arthrose	arthropathie, ostéoporose, tendinite, affection osseuse, bursite, faiblesse musculaire, pseudopolyarthrite rhizomélisque, douleur squelettique, torticolis	atrophie musculaire, myosite, contracture de Dupuytren, déformation de la colonne vertébrale
Myocarde, endocarde, péricarde, valvules	angine de poitrine	infarctus du myocarde, aggravation de l'angine de poitrine	insuffisance mitrale
Néoplasies		carcinome, cancer du sein, kyste dermoïde, néoplasie maligne de la peau, adénocarcinome de la prostate, adénocarcinome, néoplasie (non précisée)	carcinome de la vessie, tumeur cérébrale bénigne, fibroadénome du sein, cancer de l'endomètre, carcinome œsophagien, cancer du larynx, lymphome malin, néoplasie maligne, névrome, lipome, carcinome rectal, cancer de l'utérus
Plaquettes, saignement et coagulation		purpura, thrombopénie, hématome	

Tableau 2 (suite) Effets indésirables observés au cours de l'évaluation de chlorhydrate de ropinirole avant la commercialisation

Fréquence	Fréquents	Peu fréquents	Rares
	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %
Systèmes et appareils de l'organisme			
Psychiatrie	aggravation de la dépression, agitation	trouble du sommeil, apathie, démence, délire, labilité émotionnelle, psychose, réaction agressive, idées délirantes, dépression psychotique, euphorie, diminution de la libido, réaction maniaque, névrose, trouble de la personnalité, somnambulisme	tentative de suicide
Globules rouges		anémie hypochrome, anémie par carence en vitamine B ₁₂	polyglobulie
Appareil génital féminin		aménorrhée, trouble menstruel, hémorragie vaginale, troubles utérins (non précisés)	gonflement des seins, métrorragies, mastite, hémorragie utérine, dysménorrhée
Appareil génital masculin		épididymite, balanoposthite, insuffisance éjaculatoire, trouble pénien, douleur périnéale	maladie de La Peyronie, trouble d'éjaculation, trouble testiculaire
Mécanisme de résistance	infection	zona, candidose, otite moyenne, sepsis, herpès, infection fongique, abcès, infection bactérienne, candidose génitale	poliomyélite
Appareil respiratoire	pneumonie	asthme, épistaxis, laryngite, pleurésie, expectoration augmentée, œdème pulmonaire	hypoxie, insuffisance respiratoire, paralysie des cordes vocales

Tableau 2 (suite)

Effets indésirables observés au cours de l'évaluation de chlorhydrate de ropinirole avant la commercialisation

Fréquence	Fréquents < 10 % et ≥ 1 %	Peu fréquents < 1 % et ≥ 0,1 %	Rares < 0,1 % et ≥ 0,01 %
Systèmes et appareils de l'organisme			
Peau et annexes		dermatite, alopecie, changement de couleur de la peau, sécheresse de la peau, hypertrophie cutanée, ulcération cutanée, dermatite fongique, eczéma, hyperkératose, réaction de photosensibilité, psoriasis, éruption maculopapuleuse, éruption psoriasiforme, séborrhée, affection cutanée, urticaire, furonculose	éruption bulleuse, affection des ongles, naevus, réaction allergique de photosensibilité, aggravation du psoriasis, exfoliation cutanée, odeur anormale de la peau
Autres sens			parosmie
Voies urinaires		albuminurie, dysurie, nycturie, polyurie, lithiase rénale, urine anormale, trouble mictionnel	oligurie, pyélonéphrite, kyste rénal, insuffisance rénale aiguë, douleur rénale, urémie, trouble urétral, cylindres urinaires, lithiase vésicale, néphrite
Troubles vasculaires extracardiaques		affection vasculaire cérébrale, affection veineuse, varices, gangrène périphérique, phlébite, trouble vasculaire	athérosclérose, embolie dans un membre, embolie pulmonaire, gangrène, phlébite superficielle, hémorragie sous-arachnoïdienne, thrombophlébite profonde, thrombophlébite à la jambe, thrombose, artérite

Tableau 2 (suite) Effets indésirables observés au cours de l'évaluation de chlorhydrate de ropinirole avant la commercialisation

Fréquence	Fréquents < 10 % et ≥ 1 %	Peu fréquents < 1 % et ≥ 0,1 %	Rares < 0,1 % et ≥ 0,01 %
Vue		conjonctivite, blépharite, anomalie de l'accommodation, blépharospasme, douleur oculaire, glaucome, photophobie, scotome	cécité, cécité temporaire, hémianopie, kératite, photopsie, dégénérescence maculaire, décollement du vitré, affection rétinienne
Globules blancs et système réticulo-endothélial		leucocytose, leucopénie, lymphocytopénie, lymphœdème, lymphocytose	adénopathie, granulopénie

Effets indésirables observés lors d'un traitement prolongé par chlorhydrate de ropinirole

Dans deux études de longue durée (trois et cinq ans) en thérapie précoce, contrôlées par des médicaments de référence, on a instauré une monothérapie par chlorhydrate de ropinirole chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson légère ou modérée. Il était permis d'ajouter ouvertement de la lévodopa au traitement, si nécessaire.

Les taux globaux d'abandons dus aux effets indésirables étaient de 27% dans l'étude de cinq ans et de 20% dans l'étude de trois ans.

Le Tableau 3 dresse une liste des effets indésirables survenus à une fréquence de 5% ou plus au cours de ces deux études.

Emploi concomitant de la sélégiline et fréquence des hallucinations

Dans l'étude de 5 ans, des patients sous chlorhydrate de ropinirole prenant aussi de la sélégiline ont signalé une fréquence plus élevée d'hallucinations (23,5%) que ceux ne prenant pas de sélégiline (12,2%); on n'a pas observé cet effet de sous-population dans le groupe sous lévodopa (hallucinations avec sélégiline concomitante = 2,0% vs hallucinations sans sélégiline = 8,0%).

Tableau 3 Effets indésirables survenus à une fréquence > 5 % dans deux essais cliniques prolongés en thérapie précoce, contrôlés par des médicaments de référence (avec ou sans lévodopa concomitante)

	Étude de trois ans		Étude de cinq ans	
	chlorhydrate de ropinirole (N = 168) % de cas	Agoniste dopaminergique (N = 167) % de cas	chlorhydrate de ropinirole (N = 179) % de cas	Lévodopa (N = 89) % de cas
Système nerveux autonome				
Sécheresse de la bouche	5,4	4,8	6,1	5,6
Transpiration accrue	-	-	6,1	10,1
Corps entier — général				
Asthénie	8,9	3,0	7,8	5,6
Blessure	7,1	11,4	19,0	19,1
Douleurs	11,3	3,6	11,7	15,7
Douleur thoracique	-	-	8,4	9,0
Fatigue	8,9	4,8	7,3	5,6
Œdème déclive	6,0	6,6	-	-
Œdème des jambes	6,5	5,4	14,0	5,6
Appareil cardiovasculaire, général				
Hypertension artérielle	5,4	6,0	7,8	4,5
Hypotension orthostatique	9,5	13,2	11,2	12,4
Syncope	6,5	4,2	7,8	6,7
Systèmes nerveux central et périphérique				
Aggravation du parkinsonisme	8,9	12,0	22,3	20,2
Ataxie	5,4	4,2	14,0	9,0
Céphalées	10,7	15,6	14,0	18,0
Dyskinésies*	-	-	8,9	25,8
Dystonie	-	-	6,7	12,4
Étourdissements	22,6	19,8	20,1	19,1
Hyperkinésie	-	-	0,0	5,6
Hypokinésie	-	-	8,4	9,0
Paresthésie	-	-	3,4	6,7
Tremblement	-	-	16,2	12,4
Vertiges	7,1	7,8	-	-
Appareil digestif				
Anorexie	-	-	8,9	9,0
Constipation	7,7	12,0	9,5	12,4
Diarrhée	5,4	4,8	4,5	10,1
Douleurs abdominales	10,7	15,6	15,1	14,6
Dyspepsie	5,4	7,8	20,7	16,9
Nausées	40,5	25,1	48,6	49,4
Vomissements	14,9	7,2	16,2	11,2
Fréquence et rythme cardiaques				
Palpitations	-	-	5,0	3,4
Foie et appareil biliaire				
Enzymes hépatiques élevées	-	-	6,1	5,6

Tableau 3 (suite)

Effets indésirables survenus à une fréquence > 5 % dans deux essais cliniques prolongés en thérapie précoce, contrôlés par des médicaments de référence (avec ou sans lévodopa concomitante)

	Étude de trois ans		Étude de cinq ans	
	chlorhydrate de ropinirole (N = 168) % de cas	Agoniste dopaminergique (N = 167) % de cas	chlorhydrate de ropinirole (N = 179) % de cas	Lévodopa (N = 89) % de cas
Appareil locomoteur				
Arthralgie	7,1	8,4	15,1	13,5
Arthrite	-	-	7,8	7,9
Arthrose	-	-	3,9	5,6
Dorsalgie	11,9	11,4	17,9	16,9
Myalgie	-	-	4,5	6,7
Troubles psychiatriques				
Amnésie	-	-	3,4	9,0
Anxiété	4,8	9,0	11,7	9,0
Bâillements	-	-	5,0	1,1
Confusion mentale	7,7	5,4	7,3	9,0
Dépression	11,3	10,2	14,5	22,5
Hallucinations	9,5	9,0	17,3	5,6
Insomnie	12,5	10,8	25,1	23,6
Nervosité	6,0	2,4	-	-
Rêves anormaux	-	-	5,0	3,4
Rêves morbides	-	-	4,5	7,9
Somnolence	8,9	7,8	27,4	19,1
Globules rouges				
Anémie	1,8	6,6	5,6	4,5
Mécanisme de résistance				
Infection	-	-	5,6	0,0
Infection des voies respiratoires supérieures	-	-	7,3	7,9
Infection virale	14,3	14,4	8,4	13,5
Appareil respiratoire				
Affection respiratoire	-	-	7,8	5,6
Bronchite	4,8	7,2	4,5	7,9
Dyspnée	6,5	3,0	7,3	10,1
Toux	-	-	6,1	4,5
Peau et annexes				
Éruption	-	-	7,8	6,7
Appareil urinaire				
Incontinence urinaire	-	-	5,6	1,1
Infection urinaire	-	-	10,6	12,4
Vue				
Anomalie de la vue	-	-	3,9	5,6

* Dans l'étude de 5 ans, il a été démontré qu'un traitement initial avec chlorhydrate de ropinirole au début de la maladie de Parkinson (sans lévodopa concomitante) réduit le risque de développer des dyskinésies (mouvements anormaux involontaires) par rapport à celui associé à l'administration de la lévodopa comme traitement initial

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit et observés lors des essais cliniques menés après le lancement

Sont énumérés dans la présente section les effets indésirables potentiellement importants signalés spontanément à divers systèmes de surveillance et également observés dans des essais cliniques menés après le lancement du produit. Les événements énumérés découlent de l'utilisation du ropinirole au pays et à l'étranger. Ces événements ne comprennent pas les événements énumérés plus haut dans la section EFFETS INDÉSIRABLES.

Les patients traités par chlorhydrate de ropinirole n'ont signalé que dans de rares cas un endormissement soudain pendant le déroulement d'activités quotidiennes, y compris un accès de sommeil au volant d'un véhicule. La survenue de cette manifestation a parfois provoqué un accident (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des cas de jeu pathologique (compulsif) ont été signalés dans les données post-commercialisation, y compris dans la documentation portant sur des antiparkinsoniens. Des cas sporadiques de jeu pathologique (compulsif) ont été signalés chez des patients traités par chlorhydrate de ropinirole. Des ajustements posologiques doivent être envisagés dans la prise en charge de ce comportement.

On a fait état de symptômes ayant trait au contrôle des impulsions, d'une augmentation de la libido, y compris l'hypersexualité, de magasinage compulsif et de frénésie alimentaire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des réactions psychotiques (autres que des hallucinations) notamment des idées délirantes, la paranoïa et le délire ont été signalées.

On a rapporté un comportement agressif. L'agression a été associée à des réactions psychotiques ainsi qu'à des symptômes compulsifs (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des réactions d'hypersensibilité (y compris urticaire, œdème de Quincke, éruptions cutanées et prurit) ont été signalées très rarement.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interaction avec l'isoenzyme CYP1A2 : Selon des études *in vitro*, la principale isoenzyme qui intervient dans le métabolisme du ropinirole est CYP1A2. Les inhibiteurs ou inducteurs de cette enzyme ont montré qu'ils modifient sa clairance s'ils sont administrés avec le ropinirole. Par conséquent, si un traitement par un médicament connu comme inhibiteur puissant de la CYP1A2 est interrompu ou instauré en cours de traitement par RAN-ROPINIROLE, il faudra peut-être adapter la posologie de ce dernier.

Interactions médicament-médicament

Psychotropes : Des neuroleptiques et d'autres agonistes dopaminergiques à action centrale peuvent diminuer l'efficacité de RAN-ROPINIROLE. L'administration concomitante de ces médicaments n'est donc pas recommandée.

L'analyse des données pharmacocinétiques dans la population étudiée n'a mis en évidence aucune interaction entre chlorhydrate de ropinirole et les antidépresseurs tricycliques ou les benzodiazépines.

Antiparkinsoniens : D'après l'analyse des données pharmacocinétiques, il n'y a pas eu d'interaction entre chlorhydrate de ropinirole et des médicaments d'usage courant pour le traitement de la maladie de Parkinson, c'est-à-dire la sélégiline, l'amantadine et les anticholinergiques.

Lévodopa : On a étudié l'interaction pharmacocinétique éventuelle entre l'association lévodopa-carbidopa (100 mg/10 mg 2 fois par jour) et chlorhydrate de ropinirole (2 mg trois fois par jour) chez des hommes et des femmes souffrant de la maladie de Parkinson et nouvellement traités par la lévodopa ($n = 30$; âge moyen, 64 ans). À l'état d'équilibre, le degré et la vitesse de biodisponibilité de chlorhydrate de ropinirole ont été pratiquement les mêmes avec ou sans lévodopa. De même, le degré et la vitesse de biodisponibilité de la lévodopa, ainsi que sa demi-vie d'élimination, ont été à peu près identiques en présence et en l'absence de chlorhydrate de ropinirole.

Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP1A2 : ciprofloxacine

L'effet de la ciprofloxacine (500 mg deux fois par jour) sur la pharmacocinétique de RAN-ROPINIROLE (2 mg trois fois par jour) a fait l'objet d'étude chez des hommes et des femmes souffrant de la maladie de Parkinson ($n = 12$; âge moyen, 55 ans). La biodisponibilité générale du ropinirole a considérablement augmenté quand il a été administré en même temps que la ciprofloxacine (ASC multipliée par 1,84). Chez les patients en cours de traitement par des inhibiteurs de la CYP1A2 comme la ciprofloxacine, on peut donc commencer le traitement par RAN-ROPINIROLE de la manière recommandée et augmenter la dose selon la réponse clinique. Cependant, si un traitement par un médicament connu comme inhibiteur de la CYP1A2 est interrompu ou instauré en cours de traitement par RAN-ROPINIROLE, il faudra adapter la posologie de ce dernier.

Substrats de l'isoenzyme CYP1A2 : théophylline

L'effet de la théophylline orale (300 mg deux fois par jour) sur la pharmacocinétique de chlorhydrate de ropinirole (2 mg trois fois par jour) a fait l'objet d'étude chez des hommes et des femmes souffrant de la maladie de Parkinson ($n = 12$; âge moyen, 59 ans). Le degré et la vitesse de biodisponibilité du ropinirole administré avec de la théophylline n'ont pas sensiblement changé. De même, l'administration concomitante de ropinirole et de théophylline par voie intraveineuse (5 mg /kg) n'a occasionné aucun changement important de la pharmacocinétique de la théophylline. Il est donc improbable que les substrats de la CYP1A2 puissent modifier significativement la pharmacocinétique de RAN-ROPINIROLE, et vice versa.

Digoxine : L'effet de chlorhydrate de ropinirole (2 mg trois fois par jour) sur la pharmacocinétique de la digoxine (0,125 à 0,25 mg une fois par jour) a fait l'objet d'étude chez des hommes et des femmes souffrant de la maladie de Parkinson ($n = 10$; âge moyen, 72 ans). L'administration concomitante de chlorhydrate de ropinirole et de digoxine a causé, à l'état d'équilibre, une diminution de 10 % de l'ASC de la digoxine, bien que ses creux plasmatiques moyens n'aient pas changé. On ne connaît toutefois pas l'effet de RAN-ROPINIROLE sur la pharmacocinétique de la digoxine lorsqu'il est administré aux doses recommandées plus élevées.

Alcool : Il n'existe aucun élément d'information sur les possibilités d'interaction entre RAN-ROPINIROLE et l'alcool. Comme c'est le cas avec tout médicament qui agit sur le système nerveux central, on doit mettre les patients en garde contre la consommation d'alcool.

Effets du médicament sur le mode de vie

Performance psychomotrice

(Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Accès de sommeil.)

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Atteinte rénale : En présence d'atteinte rénale légère ou modérée, on peut augmenter graduellement la dose de RAN-ROPINIROLE de la manière recommandée et selon la réponse clinique. Une étude sur l'emploi de chlorhydrate de ropinirole chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale (patients sous hémodialyse) a révélé qu'il convient d'adapter la posologie de la façon suivante chez ces patients :

La dose initiale de chlorhydrate de ropinirole doit être de 0,25 mg trois fois par jour. Les autres majorations posologiques doivent être fondées sur la tolérabilité et l'efficacité du médicament. La dose maximale recommandée est de 18 mg/jour chez les patients soumis à une dialyse de façon régulière. Il n'est pas nécessaire d'administrer des doses supplémentaires après la dialyse.

Les patients présentant une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min en l'absence de dialyse régulière) n'ont pas fait l'objet d'étude et l'administration de chlorhydrate de ropinirole n'est pas recommandée dans de tels cas.

Atteinte hépatique : RAN-ROPINIROLE n'ayant pas fait l'objet d'étude chez des patients présentant une atteinte hépatique, son administration n'est donc pas recommandée.

Hormonothérapie substitutive : Chez les femmes qui prennent déjà des œstrogènes à titre d'hormonothérapie substitutive, on peut augmenter la dose de RAN-ROPINIROLE de la manière recommandée et selon le résultat clinique. Toutefois, si l'hormonothérapie est arrêtée ou instaurée en cours de traitement par RAN-ROPINIROLE, il se peut qu'une adaptation de la posologie de ce dernier soit nécessaire.

Posologie recommandée et modification posologique

RAN-ROPINIROLE doit être pris trois fois par jour, avec ou sans nourriture (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

La dose initiale recommandée est de 0,25 mg trois fois par jour. On doit ensuite l'augmenter graduellement selon la réponse du patient, par paliers hebdomadaires de 0,25 mg la dose, comme l'indique le tableau ci-dessous. Après la quatrième semaine, on peut augmenter la posologie quotidienne de 0,5 à 1 mg la dose à intervalles hebdomadaires, jusqu'à l'obtention d'une réponse thérapeutique optimale. De plus petites augmentations de la posologie à chaque palier sont recommandées chez les patients qui présentent des risques de symptômes orthostatiques.

	Semaine			
	1	2	3	4
Dose unitaire	0,25 mg	0,5 mg	0,75 mg	1 mg
Dose quotidienne totale	0,75 mg	1,5 mg	2,25 mg	3 mg

Dans les essais cliniques, les effets favorables ont commencé à se manifester à des doses de 3 mg de chlorhydrate de ropinirole par jour et plus. Des doses supérieures à 24 mg par jour n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques.

Dans une étude de 5 ans à double insu sur l'emploi de chlorhydrate de ropinirole en thérapie précoce pour la maladie de Parkinson, la dose quotidienne moyenne de chlorhydrate de ropinirole (d'après l'ensemble des données sur les cas observés) était de 10,1 mg au bout de 6 mois (dose médiane = 9,0 mg), de 14,4 mg au bout de 3 ans (dose médiane = 15,0 mg) et de 16,6 mg au bout de 5 ans (dose médiane = 18,0 mg), qu'il y ait eu ajout de lévodopa ou non.

Quand RAN-ROPINIROLE est administré en thérapie d'appoint avec la lévodopa, on peut réduire graduellement la dose de lévodopa jusqu'au point de tolérance du patient, après l'observation d'un effet thérapeutique de RAN-ROPINIROLE (voir ESSAIS CLINIQUES). Il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie de la lévodopa afin d'éviter une stimulation dopaminergique excessive.

L'arrêt du traitement par RAN-ROPINIROLE doit se faire graduellement en sept jours. On réduit d'abord la fréquence des prises de trois à deux par jour pendant quatre jours, puis à une seule prise par jour pendant les trois derniers jours, avant d'arrêter complètement l'administration de RAN-ROPINIROLE.

Oubli d'une dose

On doit conseiller au patient qui oublie de prendre une dose de RAN-ROPINIROLE de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il n'est pas nécessaire de compenser une dose oubliée en prenant une double dose. Si le traitement est interrompu pendant une journée ou plus, la reprise de l'augmentation graduelle de la dose doit être envisagée (voir POSOLOGIE et ADMINISTRATION).

SURDOSAGE

Signes et symptômes

On n'a signalé aucun cas de surdosage intentionnel de chlorhydrate de ropinirole dans les essais cliniques avant la mise sur le marché. Au total, 27 sujets ont accidentellement pris une dose de chlorhydrate de ropinirole supérieure à leur dose prescrite, dont 10 qui en ont pris plus de 24 mg par jour. Le plus fort surdosage signalé dans les essais cliniques avant la mise sur le marché a atteint 435 mg en sept jours (62,1 mg par jour). Parmi ceux ayant pris plus de 24 mg de chlorhydrate de ropinirole par jour, un sujet a éprouvé de légères dyskinésies bucco-faciales et un autre a souffert de nausées intermittentes. Les autres symptômes signalés dans les cas de surdosage accidentel sont : agitation, dyskinésies accrues, abattement, sédation, hypotension orthostatique, douleur thoracique, confusion, vomissements et nausées.

Prise en charge recommandée

On s'attend à ce que les symptômes de surdosage de RAN-ROPINIROLE soient reliés à son action dopaminergique. Ces symptômes peuvent être soulagés par un traitement approprié comportant des antagonistes dopaminergiques comme des neuroleptiques ou de la métoclopramide. L'efficacité de tels médicaments pour neutraliser les effets du surdosage n'ont cependant pas été évalués. Des mesures générales de soutien sont recommandées. On doit maintenir les signes vitaux s'il y a lieu.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Chlorhydrate de ropinirole est un agoniste dopaminergique non ergolinique qui stimule les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques.

Des études *in vitro* ont montré que le ropinirole se liait avec forte affinité aux récepteurs humains clonés D₂, D₃ et D₄. On pense que l'action antiparkinsonienne du ropinirole est attribuable à ses effets stimulants sur les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques D₂ dans le noyau caudé et le putamen du système nerveux central.

Le ropinirole est un agoniste puissant *in vitro* et *in vivo*, et il rétablit la fonction motrice dans des modèles animaux de maladie de Parkinson. Il a été mis en évidence, chez les primates, que le ropinirole faisait régresser les déficits moteurs provoqués par la neurotoxine 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP).

Ni le ropinirole ni ses métabolites ne se lient avec forte affinité aux récepteurs dopaminergiques D₁. Le ropinirole possède aussi une très faible affinité pour les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂, les récepteurs aux benzodiazépines, les récepteurs GABA_A, muscariniques et alpha- ou bêta-adrénergiques. Le ropinirole se lie avec faible affinité aux récepteurs opiacés, mais des études ont montré que cette faible activité opiacée était sans conséquence aux doses pharmacologiques *in vivo*.

Chez le rat, le ropinirole se lie en plus grande proportion aux tissus contenant de la mélanine (tels que les tissus oculaires) qu'aux tissus non pigmentés, et les concentrations tissulaires diminuent avec une demi-vie de 16 à 20 jours. On ne sait pas si le ropinirole s'accumule dans ces tissus avec le temps.

Pharmacodynamie

Chez des sujets sains normotendus, des doses orales uniques de chlorhydrate de ropinirole, variant de 0,01 à 2,5 mg, ont eu peu ou pas d'effet sur la tension artérielle en position couchée et sur le pouls. Aux doses de plus de 0,25 mg, chlorhydrate de ropinirole a causé des chutes de tension systolique et surtout de tension diastolique lors du passage à la position debout. Chez certains sujets, ces variations de tension ont été associées à l'apparition de symptômes orthostatiques, à une bradycardie et, dans un cas, à un arrêt sinusal transitoire au cours d'une syncope vasovagale sévère. L'effet de chlorhydrate de ropinirole en administrations répétées et à doses lentement croissantes n'a pas fait l'objet d'étude chez des volontaires sains.

Il est probable que les symptômes orthostatiques provoqués par chlorhydrate de ropinirole soient reliés à son action sur les récepteurs dopaminergiques D₂ qui affaiblirait la réponse noradrénergique lors du passage à la position debout et entraînerait une diminution de la résistance vasculaire périphérique. Des nausées ont souvent accompagné les signes et les symptômes orthostatiques.

chlorhydrate de ropinirole n'a pas eu d'effet relié à la dose sur la forme ni sur le rythme des ondes ECG chez de jeunes volontaires masculins sains.

Aux doses de 0,8 mg et plus, chlorhydrate de ropinirole a eu un effet suppressif sur les concentrations sériques de prolactine chez des volontaires sains de sexe masculin.

Pharmacocinétique

Absorption, biodisponibilité et distribution

L'absorption du ropinirole est rapide, les pics plasmatiques médians étant atteints en 1,5 heure après la prise par voie orale. Malgré son absorption complète, la biodisponibilité absolue du ropinirole est réduite à environ 50 % par le métabolisme de premier passage. La biodisponibilité relative d'un comprimé par rapport à une solution orale est de 85 %. Tout au long de l'intervalle thérapeutique, les valeurs C_{max} et ASC augmentent proportionnellement à la dose (voir le tableau 4).

La clairance moyenne après l'administration orale est d'environ 47 L/h (17 à 113 L/h) et elle reste constante à toutes les posologies. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 6 h (de 2 à 27 h) et le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 480 L (216 à 891 L) ou de 7 L/kg (3,1 à 12,9 L/kg).

Tableau 4 Paramètres pharmacocinétiques (moyennes et étendues) du ropinirole à l'état d'équilibre chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et prenant le médicament trois fois par jour

Dose par prise	C_{max}	C_{min}	T_{max}^*	ASC ₀₋₈
mg	ng/mL	ng/mL	h	ng.h/mL
1	5,3 (3,1-9,0)	2,6 (0,9-4,2)	2,0 (0,5-7,0)	27,5 (14,9-46,5)
2	9,8 (5,0-18,0)	4,8 (2,3-10,0)	1,0 (0,6-4,0)	53,8 (23,9-108)
4	23,7 (14,2-40,9)	13,1 (4,8-23,9)	1,0 (1,0-3,0)	136 (66,1-241)

* médiane

Les concentrations plasmatiques du ropinirole devraient atteindre leur état d'équilibre en l'espace de deux jours de traitement. Elles sont en moyenne deux fois plus élevées à la posologie recommandée de trois prises par jour qu'après une seule prise par voie orale.

Un repas riche en matières grasses a retardé l'absorption du ropinirole chez des patients parkinsoniens (augmentation de 2,6 h du T_{max} médian et diminution de 25 % de la C_{max}). La biodisponibilité globale du médicament dans la circulation générale n'a toutefois pas subi de grande modification. On peut donc prendre le ropinirole avec ou sans aliments. Même si la prise du médicament avec des aliments peut en améliorer la tolérance digestive, les patients qui subissent de sévères fluctuations d'effet peuvent avoir avantage à prendre leur dose du matin sans aliments pour éviter de retarder l'effet «on».

Selon les analyses des données pharmacocinétiques de la population étudiée, la pharmacocinétique du ropinirole ne change pas sous l'influence de médicaments fréquemment administrés en même temps, tels que : lévodopa, sélégiline, amantadine, anticholinergiques, ibuprofène, benzodiazépines et antidépresseurs.

La liaison du ropinirole aux protéines plasmatiques est faible (10 à 40 %).

Le rapport entre les concentrations sanguines et les concentrations plasmatiques de ropinirole est de 1,2.

Métabolisme : Le ropinirole est largement métabolisé par le foie. Le principal métabolite en circulation dans le plasma est le N-despropylropinirole. D'après les valeurs de l'ASC, les concentrations plasmatiques du métabolite ont été constamment supérieures à celles de la substance mère, ce qui semble indiquer que la transformation du ropinirole en N-despropylropinirole est non saturable. Le N-despropylropinirole possède moins d'affinité que le ropinirole pour les récepteurs humains D₂ clonés. Par ailleurs, le métabolite ne franchit pas la barrière hémato-encéphalique; il est donc improbable qu'il contribue aux effets thérapeutiques du ropinirole. Les concentrations plasmatiques du métabolite hydroxylé sont faibles, ne représentant qu'environ 1 à 5 % de celles du ropinirole. Bien que l'hydroxyropinirole ait été plus actif que le ropinirole dans les études *in vitro* de liaison aux récepteurs D₂, on ne pense pas qu'il concoure à l'activité du ropinirole aux doses thérapeutiques.

Selon les études *in vitro*, la principale isoenzyme du cytochrome P450 qui intervient dans le métabolisme du ropinirole est CYP1A2. Chez des patients parkinsoniens, la ciprofloxacine, qui inhibe la CYP1A2, a significativement augmenté la biodisponibilité du ropinirole dans la circulation générale, alors que la théophylline, qui est un substrat de la CYP1A2, n'a pas exercé une telle activité (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Excrétion : Après l'administration de ¹⁴C-ropinirole par voies orale et intraveineuse, on a retrouvé, respectivement, environ 88 % et 90 % de la dose administrée. L'excrétion urinaire de ropinirole non métabolisé est faible, ne représentant qu'environ 5 à 10 % de la dose. Le N-despropylropinirole prédomine dans l'urine (40 %), suivi du glucuronide de l'hydroxyropinirole (10 %) et de l'acide carboxylique (10 %), métabolite qui se forme à partir du N-despropylropinirole.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : L'analyse des données pharmacocinétiques révèle que la clairance de chlorhydrate de ropinirole, après administration orale, a diminué de 62,1 L/h chez les patients de moins de 65 ans ($n = 97$) à 45,5 L/h chez ceux de 65 à 75 ans ($n = 63$). Chez les patients de plus de 75 ans ($n = 11$), la clairance après administration orale était semblable à celle observée dans le groupe des patients âgés de 65 à 75 ans (41,7 L/h). Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les patients âgés (65 ans et plus).

Sexe : Selon l'analyse des données pharmacocinétiques de chlorhydrate de ropinirole dans la population étudiée, la clairance après administration orale et le volume de distribution du médicament à l'état d'équilibre ont été semblables chez les hommes ($n = 99$; âge moyen, 60 ans)

et chez les femmes qui ne prenaient pas d'œstrogènes en même temps ($n = 56$; âge moyen, 65 ans).

Hormonothérapie substitutive : Chez les femmes sous hormonothérapie au long cours par œstrogènes conjugués ($n = 16$; âge moyen, 63 ans), la clairance de chlorhydrate de ropinirole après administration orale a diminué en moyenne de 36 % par rapport à celle observée chez les femmes qui ne prenaient pas de supplément d'œstrogènes ($n = 56$, âge moyen, 65 ans). La demi-vie d'élimination terminale a été, en moyenne, de 9 heures dans le groupe sous hormonothérapie et de 6,5 heures dans celui sans hormonothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Atteinte rénale et hépatique : L'analyse des données pharmacocinétiques de chlorhydrate de ropinirole dans la population étudiée n'a pas fait ressortir de différences significatives sur le plan clinique entre les patients parkinsoniens présentant une atteinte rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 mL/min; $n = 18$, âge moyen: 74 ans) et les patients du même âge dont la clairance de la créatinine était supérieure à 50 mL/min ($n = 44$; âge moyen, 70 ans). Il n'est donc pas nécessaire d'adapter la posologie de chlorhydrate de ropinirole chez les parkinsoniens présentant une atteinte rénale légère à modérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

RAN-ROPINIROLE n'a pas été étudié chez des patients présentant une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30 mL/min) mais ne suivant pas une dialyse régulière, ni chez les patients présentant une atteinte hépatique. Son administration dans de tels cas n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale se soumettant régulièrement à la dialyse, la clairance du ropinirole administré par voie orale est réduite d'environ 30 %. L'exposition au N- despropylropinirole, un métabolite inactif, est accrue de 4,5 fois; on ne connaît pas les effets de l'exposition à long terme à ce métabolite (à des concentrations élevées), bien que des études de toxicologie aient évalué une exposition plusieurs fois supérieure à ce que serait l'exposition maximale chez les humains, sans qu'on décèle d'effets toxiques apparents. La pertinence clinique de ces données est inconnue. La dose maximale recommandée est limitée à 18 mg/jour chez les patients atteints de la maladie de Parkinson (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Atteinte rénale).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Garder les comprimés RAN-ROPINIROLE à une température de 15 à 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Refermer le contenant hermétiquement après chaque emploi.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

Comprimés de RAN-Ropinirole à 0,25 mg : comprimés de couleur blanc à blanc cassé, pelliculés, de forme pentagonale, avec pic central, marqués en creux avec **R** d'un côté et **6** de l'autre.

Comprimés de RAN-Ropinirole à 0,5 mg : comprimés de couleur jaune, pelliculés, de forme pentagonale, avec pic central, marqués en creux avec **R** d'un côté et **7** de l'autre.

Comprimés de RAN-Ropinirole à 1,0 mg : comprimés de couleur vert pâle à vert, pelliculés, de forme pentagonale, avec pic central, marqués en creux avec **R** d'un côté et **8** de l'autre.

Comprimés de RAN-Ropinirole à 2,0 mg : comprimés de couleur rose, pelliculés, de forme pentagonale, avec pic central, marqués en creux avec **R** d'un côté et **9** de l'autre.

Comprimés de RAN-Ropinirole à 5,0 mg : comprimés de couleur bleue, pelliculés, de forme pentagonale, avec pic central, marqués en creux avec **R** d'un côté et **11** de l'autre.

RAN-ROPINIROLE est disponible dans flacons de 100 comprimés.

Composition

Le principe actif est le chlorhydrate de ropinirole. Les ingrédients non médicinaux sont : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose anhydre, monohydrate de lactose, macrogol/polyéthylèneglycol 400, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (comprimés à 0,5 mg et 1,0 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 2,0 mg), oxyde de fer noir (comprimés à 1,0 mg), pigment laqué carmin d'indigo (comprimés à 1,0 mg et 5,0 mg), macrogol/polyéthylèneglycol 4000 (comprimés à 5.0 mg), talc (comprimés à 0,25 mg et 5.0 mg). Les comprimés RAN-ROPINIROLE ne contiennent pas de saccharose, de tartrazine, ni de colorant azoïque.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

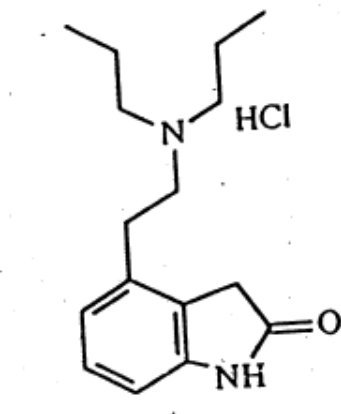
Nom propre : chlorhydrate de ropinirole

Nom chimique : monochlorhydrate de 4-[2-(dipropylamino)éthyl]-2-indolinone

Formule moléculaire : $C_{16}H_{24}N_2O \cdot HCl$

Masse moléculaire : 296.84 g/mol

Formule développée :



Description: Le chlorhydrate de ropinirole est une poudre cristalline blanche crème.

Propriétés physicochimiques : Le point de fusion du chlorhydrate de ropinirole se situe entre 241° et 245°C. Soluble dans l'eau et le méthanol, très légèrement soluble dans l'alcool éthylique.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude croisée de bioéquivalence à simple insu, équilibrée, randomisée, à deux traitements, sur deux périodes, à deux séquences, à dose unique comparant les comprimés à 0,25 mg de chlorhydrate de ropinirole de Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc. aux comprimés à 0,25 mg de Requip (contenant 0,25 mg de chlorhydrate de ropinirole) de GlaxoSmithKline (Canada) a été menée auprès de volontaires adultes masculins sains, dans des conditions de jeûne.

Comprimés de ropinirole (1 x 0.25 mg)				
À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Test*	Référence†	Ratio en % des moyennes géométriques#	Intervalle de confiance à 90 % [#]
ASC _{0-T} (pg-hr/mL)	2295,313	2262,691	101,44	92,38 – 111,40
ASC _{0-I} (pg-hr/mL)	2449,305	2470,016	99,11	90,28 – 108,81
C _{max} (pg/mL)	447,99	486,75	92,04	84,47 – 100,28
T _{max} [~] (h)	1,543 (40,2)	1,225 (39,1)	-	-
Kel [~] (1/h)	0,163 (30,9)	0,170 (27,8)	-	-
T _{1/2} [~] (h)	4,765 (40,2)	4,414 (29,2)	-	-

* Comprimés à 0,25 mg de RAN-ROPINIROLE (Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.)

† Comprimés à 0,25 mg de REQUIP® (GlaxoSmithKline, Canada) ont été achetés au Canada

Calcul basé sur l'estimation par les moindres carrés

~ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV%)

Dans le cadre des essais cliniques ayant précédé la commercialisation du produit, 1 599 patients ont été traités par chlorhydrate de ropinirole, dont 481 pendant plus d'un an et 241 pendant plus de deux ans.

Des études cliniques multicentriques à double insu ont confirmé l'efficacité de chlorhydrate de ropinirole pour le traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson. Ces essais ont porté soit sur des patients n'ayant reçu aucun traitement dopaminergique ou qu'un traitement dopaminergique minime, soit sur des patients sous traitement par lévodopa et inhibiteur de la dopa-décarboxylase où ce traitement n'apportait pas une maîtrise optimale des symptômes. Chez les patients à un stade précoce de la maladie, chlorhydrate de ropinirole a amélioré la fonction motrice (évaluée d'après la partie de l'échelle UPDRS [*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*] qui concerne la fonction motrice) et a retardé la nécessité d'instaurer une dopathérapie. Chez les patients à un stade plus avancé de la maladie, chlorhydrate de ropinirole a réduit la durée de la période en phase «off», évaluée d'après les carnets dans lesquels les patients

inscrivaient leur temps «on» et «off», et a permis une diminution de la dose de lévodopa. Ci-après sont décrits certains essais au cours desquels on a augmenté graduellement la posologie de chlorhydrate de ropinirole jusqu'à la dose maximale de 8 mg trois fois par jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dans les essais cliniques où on a augmenté la dose graduellement jusqu'à l'obtention de l'effet clinique optimal, la dose quotidienne moyenne de chlorhydrate de ropinirole après 24 semaines de traitement a été de 9,5 mg en thérapie précoce ($n = 282$) et de 13,5 mg en thérapie d'appoint ($n = 303$).

Dans les essais cliniques clés, y compris ceux où on a augmenté la dose graduellement jusqu'à la dose maximale cible de 24 mg par jour, la dose quotidienne moyenne de chlorhydrate de ropinirole au point d'évaluation, c'est-à-dire au bout de 6 mois, était de 10,7 mg en thérapie précoce ($n = 458$) et de 12,5 mg en thérapie d'appoint ($n = 456$). Au bout d'une étude de 3 ans à double insu menée auprès de patients présentant une maladie de Parkinson débutante, la dose moyenne du ropinirole chez les patients ayant poursuivi l'étude ($n = 102$) était de 11,9 mg par jour, qu'il y ait eu ajout de lévodopa ou non. Dans une étude semblable de 5 ans, la dose moyenne correspondante au bout de 3 ans ($n = 103$) était de 14,4 mg. À la fin de cette étude de 5 ans, la dose moyenne correspondante du ropinirole ($n = 85$) était de 16,6 mg par jour.

Sur le nombre de patients inclus dans les essais cliniques pré-commercialisation ($n = 1\ 599$), plus de 50 % ont reçu entre 6 et 15 mg de chlorhydrate de ropinirole par jour en thérapie précoce et en thérapie d'appoint. Moins de 22 % des patients ont reçu une dose quotidienne totale supérieure à 15 mg.

Au cours des essais cliniques, on a augmenté la dose de chlorhydrate de ropinirole jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique et d'une tolérance optimales. L'analyse rétrospective a mis en évidence que les femmes avaient eu besoin de doses plus faibles que les hommes, mais qu'elles avaient été traitées par chlorhydrate de ropinirole pendant des périodes de durée semblable à celles des hommes.

Thérapie précoce

Études contrôlées par placebo

Dans un essai clinique de six mois à répartition aléatoire et à double insu contre placebo, les sujets traités par chlorhydrate de ropinirole ($n = 116$) ont connu une amélioration de 24 % du score moteur UPDRS par rapport au départ, alors que le score moteur des sujets sous placebo ($n = 125$) s'est détérioré de 3%. Sur l'échelle d'impression clinique globale (CGI, *Clinical Global Impression*), 33 % des sujets traités par chlorhydrate de ropinirole et 12 % des témoins sous placebo ont reçu la cote «très nette amélioration» ou «nette amélioration». Une dopathérapie de secours a été nécessaire chez 11 % des sujets traités par chlorhydrate de ropinirole et 29 % des témoins sous placebo. Toutes les différences atteignaient le seuil de signification statistique.

Études contrôlées par un médicament de référence

Étude de cinq ans

Dans une étude multicentrique de 5 ans à double insu et à doses variables, 268 patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit chlorhydrate de ropinirole ($n = 179$) soit un traitement par lévodopa- bensérazide ($n = 89$). Il était permis d'ajouter ouvertement de la lévodopa au

traitement si nécessaire. Les patients se situaient entre les stades I et III de Hoehn et Yahr, étaient atteints de la maladie depuis environ 2,5 ans en moyenne et l'âge moyen des sujets était d'environ 63 ans.

Analyse intérimaire après 6 mois

La baisse du score moteur UPDRS par rapport au départ a été plus marquée avec la lévodopa qu'avec chlorhydrate de ropinirole. Il n'y a toutefois pas eu de différence dans la proportion de «répondeurs» (amélioration d'au moins 30 % du score UPDRS) entre la lévodopa et chlorhydrate de ropinirole. Les résultats de l'échelle CGI n'indiquent pas de différence entre chlorhydrate de ropinirole et la lévodopa chez les patients moins sévèrement atteints (stades I et II de Hoehn et Yahr), mais la lévodopa a été plus efficace chez les patients plus sévèrement atteints.

Résultats au bout de cinq ans

Il faut mentionner que l'interprétabilité de ces données est limitée en ce qui concerne l'efficacité clinique relative des deux médicaments après six mois étant donné la dégénérescence continue associée à la maladie de Parkinson, l'absence d'un groupe témoin sous placebo et le fait que le changement minime dans la pertinence clinique de l'efficacité n'a pas été défini aux fins de l'analyse finale pour cette étude de cinq ans.

Innocuité

Dyskinésies : Dans cette étude de 5 ans, il a été démontré qu'un traitement initial par chlorhydrate de ropinirole (sans dopathérapie concomitante) réduit le risque de développer des dyskinésies (mouvements involontaires) par rapport à celui associé à l'administration de la lévodopa comme traitement initial.

Les dyskinésies, caractérisées à l'item 32 de la partie IV de l'échelle UPDRS (durée des mouvements anormaux), ainsi que les manifestations indésirables connexes signalées, constituaient le point d'évaluation primaire pour l'étude de 5 ans. Une proportion significativement plus faible de patients ont développé des dyskinésies dans le groupe sous chlorhydrate de ropinirole (20 %, 36/177) que dans le groupe sous lévodopa (45 %, 40/88).

Cet écart s'élargit davantage si on tient compte de l'apport complémentaire de lévodopa; pour des raisons méthodologiques, cette comparaison s'effectue le mieux par l'entremise d'une analyse de survie. La figure 1 (ci-après) présente les courbes de survie pour le délai d'apparition des dyskinésies dans les deux groupes de traitement, qu'il y ait eu ajout de lévodopa ou non. L'axe vertical représente la proportion de patients exempts de dyskinésies à divers moments après l'instauration du traitement, et l'axe horizontal correspond au temps. D'après l'analyse de régression de type Cox, les deux courbes de survie étaient statistiquement différentes : le risque global de développer des dyskinésies était 2,82 fois plus élevé dans le groupe sous lévodopa que dans le groupe sous chlorhydrate de ropinirole (risque relatif de 2,82).

La figure 2 (ci-après) présente les courbes de survie pour le délai d'apparition des dyskinésies avant l'ajout de lévodopa (autrement dit, tout patient exempt de dyskinésies et ayant reçu un supplément de lévodopa a été retiré de l'analyse quand on a instauré la médication supplémentaire). L'écart thérapeutique entre ces courbes de survie de sous-groupe était plus grand que celui entre les courbes de survie globale : le risque de développer des dyskinésies avant l'instauration d'une dopathérapie supplémentaire était sept fois plus élevé dans le groupe

sous lévodopa que dans le groupe sous chlorhydrate de ropinirole (risque relatif de 7,00).

Figure 1 : Courbes de survie Kaplan-Meier pour le délai d'apparition des dyskinésies chez les patients ayant poursuivi l'étude

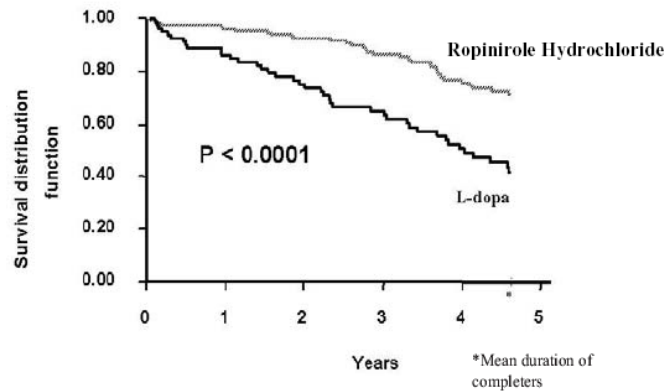
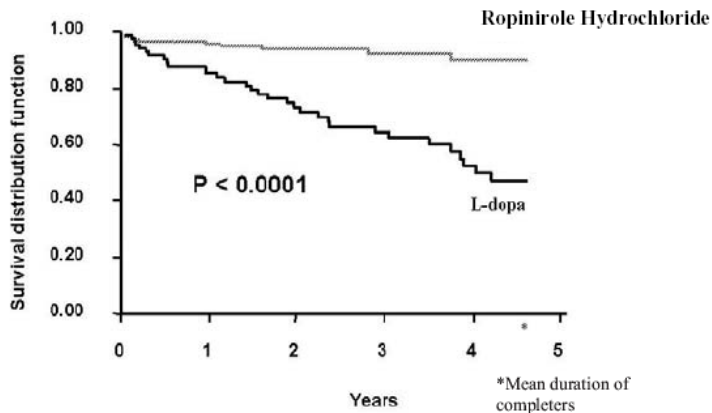


Figure 2 : Courbes de survie Kaplan-Meier pour le délai d'apparition des dyskinésies (avant l'apport complémentaire de lévodopa) chez les patients ayant poursuivi l'étude)



Dystonies : Les dystonies ont été décrites à l'aide de l'item 34 (dyskinésies douloureuses) et de toute autre manifestation indésirable évoquant une dystonie (notamment blépharospasme et torticolis). Une dystonie s'est présentée chez 48 (27 %) des patients sous chlorhydrate de ropinirole et chez 42 (49 %) des patients sous lévodopa. Parmi les sujets de l'étude exempts de dyskinésies, 12 patients sur 140 sous chlorhydrate de ropinirole et 2 patients sur 46 sous lévodopa ont présenté une dystonie.

Remarques générales : Il n'y a pas eu de différence entre les deux groupes de traitement dans la proportion de patients ayant terminé l'étude (47 % avec chlorhydrate de ropinirole vs 51 % avec la lévodopa), ni dans le taux global d'abandons dus aux manifestations indésirables (27 % pour chlorhydrate de ropinirole vs 33 % pour la lévodopa). Des patients sous chlorhydrate de ropinirole prenant aussi de la sélégiline ont signalé une fréquence plus élevée d'hallucinations (23,5 %) que ceux ne prenant pas de sélégiline (12,2 %); on n'a pas observé cet effet de sous-

population dans le groupe sous lévodopa (hallucinations avec sélégiline concomitante = 2,0 % vs hallucinations sans sélégiline = 8,0 %).

Efficacité

Autant dans le groupe sous chlorhydrate de ropinirole que dans celui sous lévodopa, on a observé une amélioration des paramètres d'efficacité au cours des six premiers mois, suivie d'une régression graduelle vers le point de départ pendant le reste de l'étude.

Pour l'ensemble des données sur les cas observés, le changement moyen des scores AVQ (Activités dans la vie quotidienne, partie II de l'échelle UPDRS) par rapport au départ indique une amélioration plus marquée et soutenue chez les patients du groupe lévodopa que chez ceux sous chlorhydrate de ropinirole, par une marge d'environ 0,5 à 1,5 point. À la fin de l'étude, on a relevé une détérioration moyenne de $1,6 \pm 5,4$ points par rapport au départ chez les patients sous chlorhydrate de ropinirole, comparativement à une détérioration de $0,0 \pm 4,7$ points chez les patients sous lévodopa. Cette différence n'est pas statistiquement significative.

Dans le groupe chlorhydrate de ropinirole, on a observé un effet de sous-population sur les scores AVQ : les patients sous chlorhydrate de ropinirole dont la maladie était moins sévère au départ (stades I à II de Hoehn et Yahr) ont présenté une réponse significativement meilleure que les patients dont la maladie était plus sévère au départ (stades II.5 à III de Hoehn et Yahr). Il n'y a eu aucun effet de sous-population sur les scores AVQ dans le groupe lévodopa. (Changement moyen des scores AVQ à la fin de l'étude par rapport au départ chez les patients sous chlorhydrate de ropinirole : moins sévèrement atteints = 0,18 vs plus sévèrement atteints = 3,61; chez les patients sous lévodopa : moins sévèrement atteints = -0,18 vs plus sévèrement atteints = -0,61).

Pour l'ensemble des données sur les cas observés, le changement moyen des scores moteurs (partie III de l'échelle UPDRS) par rapport au départ indique une différence soutenue d'environ 2 à 3 points en faveur de la lévodopa pendant toute la durée de l'étude. À la fin de l'étude, la différence était statistiquement significative entre les groupes de traitement et favorisait la lévodopa (changement moyen par rapport au départ : chlorhydrate de ropinirole = $-0,8 \pm 10,1$ vs lévodopa = $-4,8 \pm 8,3$).

Sur l'ensemble des patients qu'on avait l'intention de traiter, on a ajouté de la lévodopa au traitement chez 51 % des patients sous chlorhydrate de ropinirole et chez 35 % de ceux sous dopathérapie. Dans le sous-groupe de patients ayant terminé l'étude, on a ajouté de la lévodopa chez 66 % de ceux sous chlorhydrate de ropinirole alors qu'on l'a fait chez 36 % de ceux sous lévodopa.

Étude de trois ans

Dans une étude de 3 ans multicentrique et à double insu, 355 patients ont été randomisés pour recevoir soit chlorhydrate de ropinirole ($n = 168$) soit un autre agoniste dopaminergique ($n = 167$). Il était permis d'ajouter ouvertement de la lévodopa au traitement si nécessaire. Les patients se situaient entre les stades I et III de Hoehn et Yahr, étaient atteints de la maladie depuis environ 2 ans en moyenne et l'âge moyen des sujets était d'environ 63 ans.

Il faut mentionner que l'interprétabilité de ces données est limitée en ce qui concerne l'efficacité

clinique relative des deux médicaments étant donné la dégénérescence continue associée à la maladie de Parkinson, l'absence d'un groupe témoin sous placebo et le fait que le changement minime dans la pertinence clinique de l'efficacité n'a pas été défini aux fins de l'analyse finale pour cette étude de trois ans.

Innocuité

Les dyskinésies étaient définies selon les items 32 (durée des mouvements anormaux), 33 (incapacité) et 34 (dyskinésies douloureuses) de la partie IV de l'échelle UPDRS, puis en fonction de toute manifestation indésirable connexe. Au total, 8 % des patients traités par chlorhydrate de ropinirole et 7 % des patients traités par le médicament de référence avaient développé des dyskinésies à la fin de l'étude, c'est-à-dire au bout de 3 ans. Il n'y avait pas de différence entre les groupes de traitement dans la proportion de patients ayant terminé l'étude (61 % sous chlorhydrate de ropinirole vs 67 % sous le médicament de référence) ni dans le taux global d'abandons dus aux manifestations indésirables (20,2 % avec chlorhydrate de ropinirole vs 19,8 % avec l'agent actif de référence).

Efficacité

Autant dans le groupe sous chlorhydrate de ropinirole que dans celui sous l'agoniste dopaminergique de référence, on a observé une amélioration des paramètres d'efficacité au cours des six premiers mois, suivie d'une régression graduelle vers le point de départ pendant le reste de l'étude.

Pour l'ensemble des données sur les cas observés, le changement moyen des scores AVQ (Activités dans la vie quotidienne, partie II de l'échelle UPDRS) par rapport au départ différait de seulement 0 à 0,5 point entre les deux groupes de traitement jusqu'à la semaine 120 (2,5 ans). Au cours des six derniers mois, les scores dans le groupe sous chlorhydrate de ropinirole sont demeurés relativement stables, contrairement à ceux de l'autre groupe : à la fin de l'étude, les patients sous chlorhydrate de ropinirole présentaient une amélioration statistiquement plus marquée que les patients sous l'agent de référence (changement moyen par rapport au départ : $1,9 \pm 0,6$ vs $0,4 \pm 0,6$).

Pour l'ensemble des données sur les cas observés, le changement moyen des scores moteurs (partie III de l'échelle UPDRS) par rapport au départ indiquait une différence soutenue d'environ 1 à 3 points en faveur du ropinirole pendant toute la durée de l'étude. À la fin de l'étude, l'amélioration moyenne par rapport au départ était de $-6,5 \pm 10,0$ points chez les patients sous chlorhydrate de ropinirole comparativement à $-4,1 \pm 10,6$ chez les patients sous l'agent de référence. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Il n'y avait pas de différence statistique entre les deux groupes de traitement dans la proportion de «répondeurs» (amélioration d'au moins 30 % selon l'échelle UPDRS) : chlorhydrate de ropinirole = 53 %; agent de référence = 42,5 %). Une dopathérapie de secours a été administrée à 34 % des patients sous chlorhydrate de ropinirole et à 42 % des patients recevant le médicament de référence.

Thérapie d'appoint

Un essai clinique de six mois à répartition aléatoire et à double insu a permis de comparer chlorhydrate de ropinirole ($n = 94$) contre un placebo ($n = 54$) comme thérapie d'appoint avec la lévodopa. Vingt-huit pour cent (28 %) des sujets traités par chlorhydrate de ropinirole et 11 % des témoins sous placebo ont atteint le principal paramètre d'efficacité, défini comme des

diminutions d'au moins 20 % de la dose de lévodopa et d'au moins 20 % du temps passé en phase «off». Cette différence était statistiquement significative. La dose quotidienne de lévodopa a été réduite de 19 % chez les sujets traités par chlorhydrate de ropinirole et de 2,8 % chez les témoins sous placebo.

Effet thérapeutique - Concentrations plasmatiques

On a évalué la relation entre l'efficacité et les concentrations plasmatiques de chlorhydrate de ropinirole d'après les données pharmacocinétiques obtenues à partir de 141 patients, hommes et femmes, ayant participé à deux études prospectives.

En général, les concentrations plasmatiques moyennes de chlorhydrate de ropinirole à l'état d'équilibre ($C_{\text{ÉÉ}}$) ont été plus élevées chez les patients classés comme répondeurs que chez les non-répondeurs, bien qu'il existait de nombreux chevauchements dans l'étendue des $C_{\text{ÉÉ}}$ entre les deux groupes. La $C_{\text{ÉÉ}}$ moyenne (\pm écart type) de chlorhydrate de ropinirole était de $22,8 \pm 10,8$ ng/mL chez les répondeurs et de $15,1 \pm 9,7$ ng/mL chez les non-répondeurs.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études *in vitro* de liaison aux récepteurs

Le ropinirole possède une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques de la famille D2 (qui englobe les récepteurs D2, D3 et D4), ce qui a été établi par des études de liaison à des radioligands en utilisant des récepteurs de rat clonés et des récepteurs humains clonés.

	D₂ Ki¹ (nM)	D₃ Ki¹ (nM)	D₄ Ki (nM)
Récepteurs humains clonés	1380	69,1	1130
Récepteurs de rat clonés	948	98,6	N. É.

N. É. = non étudiés

Ki¹ = récepteurs à forte affinité

L'activité du ropinirole à titre d'agoniste des récepteurs dopaminergiques D₁ est négligeable, comme l'indique son très faible pouvoir de se lier au récepteur D₁ et de stimuler l'activité de l'adénylcyclase.

Le ropinirole ne s'est pas lié avec forte affinité à différents récepteurs non dopaminergiques, notamment les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂, les récepteurs muscariniques cholinergiques, GABA_A, les récepteurs alpha- et bêta-adrénergiques et les récepteurs périphériques aux benzodiazépines. Le ropinirole marqué par la ³H-naloxone, un antagoniste non sélectif des opiacés, s'est lié avec une affinité modérée aux récepteurs opiacés du cervelet de cobaye. L'activité du ropinirole sur les différents sous-types de récepteurs opiacés s'est classée dans l'ordre suivant : kappa > mu > sigma.

Le N-despropylropinirole possède moins d'affinité que le ropinirole pour les récepteurs D₂ et D₃. L'hydroxyropinirole possède 50 fois plus d'affinité que le ropinirole pour les récepteurs D₂ humains clonés.

Études du comportement attestant de l'action antiparkinsonienne du ropinirole chez les rongeurs et les primates

Les doses se rapportent au chlorhydrate. Le ropinirole a un effet biphasique, caractéristique des agonistes dopaminergiques à action centrale, sur l'activité locomotrice. À faibles doses, il inhibe la locomotion spontanée, alors qu'il stimule la locomotion à hautes doses. Chez la souris, des doses de 10 et de 100 mg/kg par voie i. p. ont provoqué respectivement une inhibition et une stimulation. Chez le rat, le ropinirole a provoqué ces effets à des doses considérablement plus faibles, c'est-à-dire qu'on a observé une hypoactivité à la dose de 0,3 mg/kg et une hyperactivité à des doses de 1 à 30 mg/kg.

Chez la souris, le ropinirole a provoqué des reniflements qui n'ont toutefois pas évolué jusqu'à devenir une stéréotypie complète aux doses de 1 à 100 mg/kg. Chez le rat, le ropinirole a provoqué un comportement stéréotypé. L'intensité de la stéréotypie, à la dose efficace maximale de 3 mg/kg par voie s. c., n'a toutefois pas atteint celle observée avec l'apomorphine.

Le ropinirole a aussi fait preuve d'action chez des animaux préalablement lésés par la 6-OHDA (hydroxydopamine). Chez la souris, le ropinirole a causé une asymétrie controlatérale à des doses de 0,01 à 100 mg/kg par voie i. p., tandis que chez le rat, le médicament a provoqué une rotation controlatérale à des doses variant de 0,05 à 3,2 mg/kg par voie s. c. Le métabolite hydroxyropinirole s'est révélé aussi puissant que la substance mère pour provoquer un comportement rotatoire, le N-despropylropinirole ayant été environ 100 fois moins puissant.

La neurotoxine 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) provoque chez le ouistiti la bradykinésie, la rigidité des membres et du tronc et l'immobilité du cou et de la tête, symptômes qui ressemblent à ceux de la maladie de Parkinson. Le ropinirole a neutralisé les effets de la MPTP. Seuls quelques-uns des animaux y ont répondu à la dose-seuil de 0,05 mg/kg par voie s. c. Cependant, à des doses s. c. de 0,1 à 1,0 mg/kg, le ropinirole a complètement supprimé les déficits moteurs provoqués par la MPTP. À des doses de 0,1 à 1,0 mg/kg, le ropinirole a aussi provoqué des vomissements en fonction de la dose.

Il n'existe aucun signe d'apparition d'une tolérance aux effets du ropinirole sur le SNC à la suite d'administrations répétées.

Effets cardiovasculaires

Le ropinirole a provoqué une baisse de tension artérielle en fonction de la dose et un ralentissement de la fréquence cardiaque chez des rats anesthésiés. Chez des rats conscients spontanément hypertendus, des doses intraveineuses de 0,5, de 2,5 et de 5,0 mg/kg ont abaissé la tension artérielle de 11,5, de 24,5 et de 28,0 mm Hg, tandis que des doses orales de 10, 15, 20 et 40 mg/kg l'ont abaissée de 4,0, 12, 19 et 25 mm Hg. La chute de tension artérielle était généralement accompagnée de bradycardie. L'hypotension provoquée par le ropinirole a été neutralisée par le sulpiride ou la dompéridone, deux antagonistes dopaminergiques, ce qui confirme que le ropinirole exerce ses effets pharmacologiques par stimulation des récepteurs dopaminergiques D₂. Quand on administre du ropinirole pendant jusqu'à 14 jours à des rats spontanément hypertendus à des doses de 10, 20 et 40 mg/kg par jour, une tolérance à l'effet hypotensif du médicament se développe rapidement.

Des diminutions de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque ont aussi été mises en évidence chez des chiens bâtards (10 µg/kg/min par voie i.v.). Chez des beagles, une dose de 100 µg/kg en bolus a provoqué des diminutions soutenues de la tension artérielle et de la résistance vasculaire périphérique sans tachycardie compensatrice, ce qui témoigne de l'activité sympatholytique du ropinirole.

Chez des macaques de Buffon, le ropinirole à la dose de 0,1 mg/kg par voie i. v. a causé une hypotension. À la suite d'administrations répétées de ropinirole (5 mg/kg par voie orale 2 fois par jour pendant jusqu'à 35 jours), une tolérance s'est développée à l'effet hypotensif non seulement de la dose i.v. de 0,1 mg, mais aussi d'une dose i. v. dix fois plus élevée. Une tolérance croisée à l'effet cardiovasculaire de la bromocriptine est également apparue dans ce modèle.

TOXICOLOGIE

Essais toxicologiques avec une seule administration

Souris Swiss : La dose létale médiane a été d'environ 657 mg/kg par voie orale et de 46 mg/kg par voie i. v.

Rats Wistar : La dose létale médiane a été d'environ 862 mg/kg par voie orale et de 66 mg/kg par voie i. v.

Signes cliniques : Les signes cliniques, semblables dans les deux espèces, étaient caractéristiques d'une action stimulante des récepteurs D2 centraux et, aux fortes doses, d'une stimulation générale du SNC. Ils étaient nettement fonction de la dose et comprenaient hyperactivité, locomotion anormale, stéréotypie, tremblements, convulsions et finalement la mort.

Essais toxicologiques avec des administrations répétées

Ces essais ont été réalisés sur des souris, des rats et des macaques de Buffon. On n'a pas pu se servir du chien, les agonistes dopaminergiques étant très émétiques pour cette espèce.

Souris

On a effectué un essai de 7 jours, un essai de 60 jours et un essai de 90 jours. Les observations cliniques, qui étaient nettement fonction de la dose, ont été : ptosis, hyperactivité, vocalisation, agression, tremblements, convulsions, respiration rapide ou laborieuse et la mort de quelques animaux. Dans ces trois essais, la dose maximale sans effet a été de 25 mg/kg.

Rats

Essai de 30 jours : La dose maximale sans effet a été < 10 mg/kg. On a observé une élévation de l'azotémie, de l'ALT et des phosphatases alcalines chez quelques animaux traités aux doses moyenne et élevée. L'autopsie a révélé une augmentation du poids relatif du foie, des glandes surrénales et des ovaires chez les femelles traitées aux doses moyenne et élevée. Dans les glandes surrénales, la zone fasciculée et la zone réticulée avaient un peu augmenté. Dans les ovaires, le nombre de corps jaunes avait augmenté. Dans le foie, les hépatocytes centro-

lobulaires présentait, dans les deux sexes à dose élevée (250 mg/kg), un aspect «en verre dépoli» par suite de prolifération modérée du réticulum endoplasmique agranulaire.

Essai de 6 mois : La dose maximale sans effet a été de 10 mg/kg. Quelques animaux traités aux doses moyenne et élevée ont présenté une élévation de l'ALT et des phosphatases alcalines. Le ropinirole a diminué les concentrations sériques de prolactine dans les deux sexes à toutes les doses. Chez la plupart des animaux, ces taux étaient inférieurs au seuil de détection; ils sont toutefois revenus aux valeurs de référence après une période de rétablissement de six semaines. Un certain nombre d'anomalies histologiques observées pourraient être reliées à la diminution de la prolactinémie, notamment des modifications dans les ovaires, le vagin et les glandes mammaires, ainsi que dans l'hypophyse des mâles, et une hypertrophie corticosurrénale chez les femelles. À l'exception des modifications ovariennes, ces anomalies n'étaient plus présentes après la période de rétablissement de six semaines. On a de plus observé les modifications suivantes : une hypertrophie des hépatocytes centro-lobulaires chez certains des animaux traités à forte dose (200 mg/kg, abaissée à 125 mg/kg par jour le 57^e jour) et une hyperplasie épithéliale dans la vessie de trois animaux traités à forte dose. Dans cet essai, on n'a pas observé l'hyperplasie des cellules de Leydig qui est apparue dans les essais toxicologiques d'un an et dans les essais de cancérogenèse de deux ans.

Essai d'un an : La mortalité, souvent précédée de convulsions, a été plus élevée dans le groupe traité à forte dose (100 mg/kg) que dans ceux traités à doses plus faibles (5 à 50 mg/kg). La prise de poids a diminué chez les animaux des deux sexes traités aux doses moyenne et élevée, bien que la diminution de la prise de poids ait été précédée, chez les femelles, d'une prise de poids réelle pendant le premier mois d'essai. Malgré la diminution de la prise de poids observée, la consommation alimentaire a augmenté dans les deux sexes, quoique de façon plus marquée chez les femelles. La prolactinémie a nettement diminué chez les mâles, mais pas chez les femelles. Les taux plasmatiques d'œstrogènes et de progestérone ont tous deux augmenté, mais celui d'œstrogènes plus que celui de progestérone, d'où une augmentation absolue du rapport œstrogène/progestérone. L'azotémie a aussi légèrement augmenté. Le poids absolu des glandes surrénales a augmenté aux doses moyenne et élevée chez les mâles et les femelles, de même que le poids absolu du foie chez les femelles. Les examens histopathologiques ont révélé les modifications suivantes, la plupart dans les lots traités à doses moyenne et élevée : une érosion ou une ulcération de la muqueuse glandulaire de l'estomac; des altérations hépatocellulaires et une hypertrophie centro-lobulaire du foie; une diminution des lésions hypophysaires prolifératives à forte dose dans les deux sexes; une augmentation de la fréquence d'hyperplasie des cellules de Leydig dans les testicules. D'autres modifications comprenaient une augmentation de la fréquence d'hyperplasie endométriale dans l'utérus ainsi que des modifications dans les ovaires et le vagin.

Macaques de Buffon

Essai de 30 jours : La dose maximale sans effet a été de 5 mg/kg (dose forte = 15 mg/kg). Aux doses plus faibles, les animaux ont manifesté une légère nervosité, des claquements de lèvres, et une horripilation; aux doses plus élevées, ils ont présenté un ptosis, une sialorrhée et une hyperactivité, et ils se sont infligés des blessures. Les examens pathologiques, tant macroscopiques que microscopiques, n'ont révélé aucune lésion imputable au médicament.

Essai de 34 semaines : La dose maximale sans effet a été de 15 mg/kg. La plus forte dose était à l'origine de 15 mg/kg. Comme on n'avait observé aucun changement de comportement, on a

augmenté la dose à 30 mg/kg après huit semaines et continué le traitement pendant 26 semaines supplémentaires. La prise de poids a diminué chez certains mâles traités à forte dose, mais pas chez les femelles. Le taux plasmatique d'ALT a augmenté et la natrémie a diminué chez certains mâles traités à forte dose. La prolactinémie a diminué. L'ophtalmoscopie n'a révélé aucun changement oculaire. Le poids des glandes surrénales a augmenté chez les mâles traités à doses moyenne et élevée, de même que le poids du foie chez les femelles traitées à dose élevée. Les examens macroscopiques et microscopiques n'ont révélé aucune anomalie imputable au médicament. L'analyse toxicocinétique a indiqué que les taux du N-despropylropinirole étaient considérablement plus élevés que ceux de la substance mère ou de l'hydroxyropinirole. On a constaté une accumulation du N-despropylropinirole.

Essai d'un an : La dose maximale sans effet a été de 5 mg/kg (dose forte = 15 mg/kg). Les signes cliniques comprenaient une locomotion stéréotypée et un toilettage excessif chez certains macaques traités à forte dose. La prise de poids a diminué chez certains mâles traités à forte dose, mais pas chez les femelles. Les examens ophtalmoscopiques n'ont pas révélé de modifications oculaires. Le poids des glandes surrénales a augmenté chez les animaux des deux sexes traités à forte dose; le poids des testicules et des ovaires a aussi augmenté. Les examens macroscopiques et microscopiques n'ont révélé aucune anomalie imputable au médicament. L'analyse toxicocinétique a montré que l'intoxication générale au ropinirole et au N-despropylropinirole augmentait de façon non proportionnelle aux doses croissantes, ce qui indique un métabolisme de premier passage hépatique saturable. La concentration du N-despropylropinirole était considérablement plus élevée que celle du ropinirole.

Carcinogénèse

Souris

On a administré du ropinirole par gavage à des souris de Charles River, aux doses de 5, 15 et 50 mg/kg par jour pendant 104 semaines. L'expérience comprenait deux groupes témoins. La mortalité a été semblable dans tous les groupes. La prise de poids moyenne a été plus faible chez les mâles traités aux doses moyenne et élevée que chez les témoins; le poids des femelles n'a pas été touché. Une alopecie, un amincissement du pelage ou les deux ont été observés à des degrés qui étaient fonction de la dose chez les femelles traitées par le ropinirole. Le nombre de globules blancs des mâles traités à forte dose était plus faible à la fin de l'essai.

Les examens histopathologiques ont révélé une fréquence accrue de polypes stromaux bénins de l'endomètre utérin chez les femelles traitées à forte dose.

Rats

Des rats de souche Sprague-Dawley ont reçu du ropinirole par gavage à des doses de 1,5, de 15 et de 50 mg/kg par jour pendant environ 23 mois. L'expérience comprenait deux groupes témoins. La mortalité a été semblable dans tous les groupes. On a noté une augmentation de la fréquence d'agression, de lésions des coussinets et d'alopecie chez les animaux des deux sexes traités aux doses moyenne et élevée. L'autopsie a révélé une plus grande fréquence de distension de la vessie chez les animaux traités à forte dose que chez les témoins. L'hypertrophie de l'hypophyse était moins fréquente chez les animaux traités que chez les témoins. *Observations histologiques* : fréquence accrue d'adénomes testiculaires des cellules de Leydig aux doses > 1,5 mg/kg; *hypophyse* : fréquence accrue d'hyperplasie chez les femelles et augmentation de la vacuolisation cytoplasmique chez les mâles; *ovaires* : fréquence diminuée de quiescence

ovarienne et d'hyperplasie de type sertolien avec une fréquence accrue de corps jaunes anormaux; *glandes mammaires* : fréquence diminuée de fibroadénomes et d'adénocarcinomes à forte dose; *foie* : fréquence accrue d'hypertrophie des hépatocytes centro-lobulaires chez les animaux traités aux doses moyenne et élevée, mais fréquence diminuée de vacuolisation et d'hyperplasie biliaire. Une atrophie de la rétine n'est apparue que chez les rats traités par le ropinirole, pas chez les témoins; sa fréquence a été de 1,4 %, 1,4 % et 10 % chez les mâles et de 1,4 %, 2,9 % et 12,9 % chez les femelles. Les résultats d'un essai subséquent de 3 mois ont laissé entendre qu'il existait, chez les rats albinos, un lien entre la dégénérescence rétinienne et l'exposition de la rétine à une plus grande quantité de lumière. Le ropinirole à raison de 100 mg/kg/jour n'a eu aucun effet significatif sur la gravité de la dégénérescence de la rétine induite par la lumière. On n'a pas observé de cas de dégénérescence rétinienne chez des rats normaux (pigmentés) après 3 mois, dans le cadre d'une étude de carcinogenèse de 2 ans réalisée chez des souris albinos ni dans des études d'un an portant sur des singes ou des rats albinos.

Mutagenèse

Chlorhydrate de ropinirole n'a pas causé de mutations géniques ni d'atteintes chromosomiques dans une série de tests de génotoxicité, notamment des tests de mutagenèse bactérienne (avec *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*), un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques dans des lymphocytes humains, un test *in vitro* sur culture de lymphomes de souris (cellules L5178Y) et le test *in vivo* du micronucléus dans des cellules de souris.

Études de reproduction

Rates gravides

On a administré du 14C-ropinirole à des rates gravides, du 11^e au 16^e jour de gestation. La radioactivité était décelable dans le plasma maternel, le liquide amniotique et les fœtus.

Rates allaitantes

On a administré du 14C-ropinirole à des rates allaitantes de souche Wistar. La radioactivité était décelable dans le lait, quoiqu'en concentrations plus faibles que dans le plasma.

Étude de fertilité chez le rat mâle

Les animaux ont reçu le traitement pendant 107 jours, la dose maximale étant de 125 mg/kg par jour. À cette dose, des signes cliniques sont apparus, notamment des tremblements, une stéréotypie, des convulsions et la mort; la fréquence des gestations a aussi un peu diminué (72 % contre 86 % dans le groupe témoin). Aux doses plus faibles, il n'y a pas eu d'effet sur l'accouplement ni sur la fertilité.

Étude de fertilité chez la rate

Chez le rat, la reproduction dépend de la prolactine au début de la gestation et pendant toute la période de lactation. Dans des essais au cours desquels on a administré aux rates des doses sous-pharmacologiques ou faiblement pharmacologiques (du jour 0 au 8^e jour de gestation [5 mg/kg] et pendant la lactation [5, 10 ou 20 mg/kg]), le ropinirole n'a pas eu d'effet sur la performance d'accouplement, sur le taux de fertilité ni sur le résultat de la gestation. Lorsque les doses n'étaient pas diminuées, on a constaté une diminution de la fertilité en fonction de la dose aux doses > 10 mg/kg. Administré à raison de 50 mg/kg, le ropinirole a nettement diminué les taux sériques de prolactine et de progestérone, et il a empêché la gestation ou causé l'avortement.

Étude de tératogénèse chez le rat

On a administré du ropinirole à des rates de souche Wistar préalablement accouplées, à raison de 20 mg/kg du 7^e au 8^e jour de gestation. Du 9^e au 16^e jour de gestation, le traitement a été soit poursuivi à la même dose par jour, soit porté à la dose de 60, 90, 120 ou 150 mg/kg par jour. Il n'y a pas eu de mortalité maternelle ni d'avortement. On a cependant observé, en fonction de la dose, une augmentation des résorptions (jusqu'à 43 %) et une diminution de poids fœtal moyen dans les groupes traités par le ropinirole aux doses de 20-120 mg/kg et de 20-150 mg/kg par jour. Un retard d'ossification des métatarses des pattes postérieures est apparu dans le groupe traité aux doses de 20-150 mg/kg. On a aussi observé des malformations, notamment des anomalies des doigts, du tube neural et de l'appareil circulatoire, chez les fœtus des femelles traitées aux doses de 20- 120 mg/kg et de 20-150 mg/kg par jour.

Étude de tératogénèse chez le lapin

Des lapines blanches de Nouvelle-Zélande préalablement accouplées ont reçu des doses de 1, 5 et 20 mg/kg de ropinirole du 6^e au 18^e jour de gestation. À la dose la plus forte, deux femelles sont mortes après avoir reçu 2 ou 3 doses du médicament. Sur les trois femelles ayant présenté des saignements vaginaux, une lapine n'avait pas de fœtus. Par conséquent, même si des intoxications maternelles se sont produites, le développement des fœtus (poids, proportion des sexes, développement squelettique et viscéral) n'a pas été touché.

Des lapines blanches de Nouvelle-Zélande préalablement accouplées ont reçu par voie orale du ropinirole seul (10 mg/kg par jour), de la L-dopa seule (250 mg/kg par jour) ou du ropinirole en association avec de la L-dopa du 6^e au 20^e jour de gestation. Le ropinirole administré en association avec la L-dopa a produit une incidence et une gravité plus importantes de malformations fœtales (principalement digitales) que la L-dopa administrée seule. Cette association médicamenteuse a également été associée à des effets toxiques chez la mère.

Étude périnatale et postnatale chez le rat

On a administré du ropinirole à des doses de 0,1, de 1,0 et de 10 mg/kg par jour à des rates gravides de souche Sprague-Dawley, du 15^e jour de gestation jusqu'au sevrage. Il n'y a pas eu de mortalité maternelle ni d'avortement. Même si les ratons de mères traitées à forte dose avaient un poids plus élevé un ou deux jours après la naissance que ceux des mères témoins, les premiers ont ensuite perdu du poids et, le 14^e jour, ils pesaient 18 % de moins que les ratons témoins. Le retard de croissance des ratons était causé par l'hypoprolactinémie maternelle et par la diminution de la lactation. Le réflexe de sursaut des ratons à la stimulation auditive et tactile était diminué chez les femelles, mais pas chez les mâles, à l'âge de 29 jours dans les groupes traités aux doses de 1 et de 10 mg/kg, ainsi qu'à la maturité sexuelle dans le groupe traité à la plus forte dose.

Tableau 5 : Données pharmacocinétiques comparatives à l'état d'équilibre pour le ropinirole et ses métabolites après administration orale de ropinirole à des souris, des rats, des macaques de Buffon et des patients parkinsoniens

Substance	Dose (mg/kg/par jour)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC (ng.h/mL) ^B
Ropinirole				
Homme	0.48 ^A	36.7	0.5-7	557
Souris	43.8	430 (11.7)*	0.5	325 (0.6)*
Rat	50	479 (13.1)*	1.5-4	1580 (2.8)*
Singe	15	184 (5.0)*	1-2	511 (0.9)*
SK&F 89124 (7-hydroxy ropinirole)				
Homme	0.48 ^A	1.3	0.5-1	19.2
Rat	50	55.1 (42.4)*	4-8	198 (10.3)*
SK&F 104557 (N-despropyl ropinirole)				
Homme	0.48 ^A	33.0	1-8	605
Rat	50	281 (8.5)*	3-4	1320 (2.2)*
Singe	15	2930 (88.8)*	1-2	11500 (19.0)*

Les données pour les animaux se rapportent aux mâles et aux femelles.

^A Les données pour l'homme sont pour une dose quotidienne maximale de 24 mg à raison de 8 mg trois fois par jour (l'équivalent de 0,48 mg/kg par jour en supposant un poids corporel de 50 kg). Les valeurs C_{max} et ASC pour l'homme ont été extrapolées à partir des données posologiques normalisées obtenues chez des patients parkinsoniens, hommes et femmes (C_{max} et ASC par mg multiplié par 24).

^B ASC_{0-t} où t est le temps du dernier point de données (6, 8 et jusqu'à 24 h chez la souris, le rat et le singe respectivement, et 24 h chez l'homme). La plus forte dose utilisée dans les études de cancérogenèse de deux ans chez la souris et le rat a été de 50 mg/kg par jour. Dans l'essai de toxicologie par voie orale d'un an chez le singe, la plus forte dose utilisée a été de 15 mg/kg par jour. Le SK&F 89124 n'a pas été décelé dans le plasma des singes. La pharmacocinétique du SK&F 89124 et du SK&F 104557 n'a pas été déterminée chez la souris.

* Les nombres entre parenthèses sont les indices d'exposition chez les animaux par rapport à celle des patients parkinsoniens à la dose de 0,48 mg/kg par jour.

RÉFÉRENCES

Références précliniques

1. Freedman SB, Patel S, Marwood R, Emms F, Seabrook GR, Knowles MR *et al.* Expression and pharmacological characterization of the human D3 dopamine receptor. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268(1):417-426.
2. Griffith RW, Grauwiler J, Hodel C, Leist KH et Matter. Toxicologic Considerations. Ergot Alkaloids and Related Compounds. *Handbook of Experimental Pharmacology* 1978; 49:805-851.
3. Haseman JK, Arnold JaES. Tumour incidences in Fischer 344 rats: NTP historical data. Pathology of the Fischer rat Boorman GA *et al.* (eds), Academic Press, Inc, San Diego, CA 1990; 555-564.
4. Hernandez DE, Adcock JW, Orlando RC, Patrick KS, Nemeroff CB, Prange AJ, Jr. Prevention of stress-induced gastric ulcers by dopamine agonists in the rat. *Life Sci* 1984; 35(24):2453-2458.
5. Huhtaniemi IT, Catt KJ. Induction and maintenance of gonadotropin and lactogen receptors in hypoprolactinemic rats. *Endocrinology* 1981; 109(2):483-490.
6. Huhtaniemi IT, Stewart JM, Channabasavaiah K, Fraser HM, Clayton RN. Effect of treatment with GnRH antagonist, GnRH antiserum and bromocriptine on pituitary- testicular function of adult rats. *Mol Cell Endocrinol* 1984; 34(2):127-135.
7. MacKenzie RG, VanLeeuwen D, Pugsley TA, Shih YH, Demattos S, Tang L *et al.* Characterization of the human dopamine D3 receptor expressed in transfected cell lines. *Eur J Pharmacol* 1994; 266(1):79-85.
8. McMartin DN, Sahota PS, Gunson DE, Hsu HH, Spaet RH. Neoplasms and related proliferative lesions in control Sprague-Dawley rats from carcinogenicity studies. Historical data and diagnostic considerations. *Toxicol Pathol* 1992; 20(2):212-225.
9. McNeilly AS, Glasier A, Jonassen J, Howie PW. Evidence for direct inhibition of ovarian function by prolactin. *J Reprod Fertil* 1982; 65(2):559-569.
10. Prentice D, Siegel RA, Donatsch P, Qureshi S et Ettlín RA. Mesulergine induced leydig cell tumors, a syndrome involving the pituitary-testicular axis of the rat. Medical Toxicology. Actes du Congrès EUROTOX 1991. 1992;197-204.
11. Purvis K, Clausen O-PF, Hansson V. Regulation of Leydig cell sensitivity and responsiveness to LH/hCG. *International Journal of Andrology* {INT J ANDROL} 1978; 1(SUPP. 2):247-263.
12. Purvis K, Clausen OP, Olsen A, Haug E, Hansson V. Prolactin and Leydig cell responsiveness to LH/hCG in the rat. *Arch Androl* 1979; 3(3):219-230.
13. Roberts SA, Nett TM, Hartman HA, Adams TE, Stoll RE. SDZ 200-110 induces Leydig cell tumors by increasing gonadotropins in rats. *Journal of the American College of Toxicology* 1989; 8(3):487-505.

14. Seeman P, Van Tol HH. Dopamine receptor pharmacology. *Trends Pharmacol Sci* 1994; 15(7):264-270.
15. Sharpe RM, McNeilly AS. The effect of induced hyperprolactinaemia on Leydig cell function and LH-induced loss of LH-receptors in the rat testis. *Mol Cell Endocrinol* 1979; 16(1):19-27.
16. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990; 347(6289):146-151.
17. Stahle L. Do autoreceptors mediate dopamine agonist--induced yawning and suppression of exploration? A critical review. *Psychopharmacology (Berl)* 1992; 106(1):1-13.
18. Waeber C, Reymond O, Reymond M, Lemarchand-Beraud T. Effects of hyper- and hypoprolactinemia on gonadotropin secretion, rat testicular luteinizing hormone/human chorionic gonadotropin receptors and testosterone production by isolated Leydig cells. *Biol Reprod* 1983; 28(1):167-177.
19. Wahlström T, Huhtaniemi I, Hovatta O, Seppälä M. Localization of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, and their receptors in human and rat testis using immunohistochemistry and radioreceptor assay. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(4):825- 830.
20. Watts VJ, Lawler CP, Knoerzer T, Mayleben MA, Neve KA, Nichols DE *et al.* Hexahydrobenzo[a]phenanthridines: novel dopamine D3 receptor ligands. *Eur J Pharmacol* 1993; 239(1-3):271-273.

Références cliniques

21. Calne DB, Teychenne PF, Claveria LE, Eastman R, Greenacre JK, Petrie A. Bromocriptine in Parkinsonism. *Br Med J* 1974; 4(5942):442-444.
22. Comella CL, Stebbins GT, Brown-Toms N, Goetz CG. Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial. *Neurology* 1994; 44(3 Pt 1):376-378.
23. De Jong GJ, Meerwaldt JD, Schmitz PI. Factors that influence the occurrence of response variations in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1987; 22(1):4-7.
24. Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL, Schlegel J, Mohr E, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, Part I. *Ann Neurol* 1988; 24(3):366-371.
25. Fahn S, Elton RL UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Recent Developments in Parkinson's Disease MacMillan Healthcare Information, Florham park NJ USA 1987; 2:153-163.
26. Fahn S. Is levodopa toxic? *Neurology* 1996; 47(6 Suppl 3):S184-S195.
27. Gasser T, Schwarz J, Arnold G, Trenkwalder C, Oertel WH. Apomorphine test for dopaminergic responsiveness in patients with previously untreated Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1992; 49(11):1131-1134.
28. Hefti F, Melamed E, Bhawan J, Wurtman RJ. Long-term administration of L DOPA does not damage Dopaminergic Neurons in the mouse. *Neurology*, 1981; 31(0028-3878):1194- 1195.

29. Hely MA, Morris JG, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM, Rail D *et al.* The Sydney Multicentre Study of Parkinson's disease: a randomised, prospective five year study comparing low dose bromocriptine with low dose levodopa-carbidopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(8):903-910.
30. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17(5):427-442.
31. Hubble JP, Pahwa R, Michalek DK, Thomas C, Koller WC. Interactive video conferencing: a means of providing interim care to Parkinson's disease patients. *Mov Disord* 1993; 8(3):380-382.
32. Hughes AJ, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992; 42(6):1142-1146.
33. Jankovic J. Long-term study of pergolide in Parkinson's disease. *Neurology* 1985; 35(3):296-299.
34. Korczyn AD, Rascol O, Adler CH. Dosing with Ropinirole in a clinical Setting. Affiche présentée dans le cadre du 13^e Congrès annuel sur la maladie de Parkinson, Vancouver, Canada 1999.
35. Lees AJ. L-dopa treatment and Parkinson's disease. *Q J Med* 1986; 59(230):535-547.
36. Lieberman A, Imke S, Muentner M, Wheeler K, Ahlskog JE, Matsumoto JY *et al.* Multicenter study of cabergoline, a long-acting dopamine receptor agonist, in Parkinson's disease patients with fluctuating responses to levodopa/carbidopa. *Neurology* 1993; 43(10):1981-1984.
37. Martinez-Martin P, Gil-Nagel A, Gracia LM, Gomez JB, Martinez-Sarries J, Bermejo F. Unified Parkinson's Disease Rating Scale characteristics and structure. The Cooperative Multicentric Group. *Mov Disord* 1994; 9(1):76-83.
38. Marttila RJ, Rinne UK. Changing epidemiology of Parkinson's disease: predicted effects of levodopa treatment. *Acta Neurol Scand* 1979; 59(2-3):80-87.
39. Montastruc JL, Rascol O, Senard JM, Rascol A. A randomised controlled study comparing bromocriptine to which levodopa was later added, with levodopa alone in previously untreated patients with Parkinson's disease: a five year follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(9):1034-1038.
40. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Schlegel J, Bartko JJ, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, Part II. *Ann Neurol* 1988; 24(3):372-378.
41. Ogawa N. Levodopa and dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease: advantages and disadvantages. *Eur Neurol* 1994; 34 Suppl 3:20-28.
42. Olanow CW. An introduction to the free radical hypothesis in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1992; 32 Suppl:S2-S9.
43. Olanow CW, Fahn S, Muentner M, Klawans H, Hurtig H, Stern M *et al.* A multicenter double-blind placebo-controlled trial of pergolide as an adjunct to Sinemet in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1994; 9(1):40-47.

44. Pallis CA. Parkinsonism--Natural history and clinical features. *British medical journal* 1971; 18:683-690.
45. Peppe A, Dambrosia JM, Chase TN. Risk factors for motor response complications in L- dopa-treated parkinsonian patients. *Adv Neurol* 1993; 60:698-702.
46. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD. Ropinirole reduces the risk of dyskinesia compared to L-dopa when used in early PD. Affiche.
47. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342(20):1484-1491.
48. Rasmussen C, Brownell J, Bergh T. Clinical response and prolactin concentration in hyperprolactinemic women during and after treatment for 24 months with the new dopamine agonist, CV 205-502. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125(2):170-176.
49. Richards M, Marder K, Cote L, Mayeux R. Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Mov Disord* 1994; 9(1):89-91.
50. Richardson BP, Turkalj I, Flueckinger E. Bromocriptine. *Safety Testing of New Drugs* 1984;19-63.
51. Rinne UK. Dopamine agonists in the treatment of Parkinson's Disease. *Controversies in treatment of Parkinson's Disease Rinne UK & Yanagisawa eds PMSI Japan, Tokyo* 1992;49-60.
52. Schapira AH. Advances in the understanding of the cause of Parkinson's disease. *J R Soc Med* 1994; 87(7):373-375.
53. Shaw KM, Lees AJ, Stern GM. The impact of treatment with levodopa on Parkinson's disease. *Q J Med* 1980; 49(195):283-293.
54. The Parkinson Study Group. Effect of deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1989; 321(20):1364-1371.
55. The Parkinson Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1993; 328(3):176-183.
56. Uitti RJ, Ahlskog JE. Comparative review of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease. *CNS* 1996; 5(1172-7047):369-388.
57. Yahr MD, Wolf A, Antunes JL, Miyoshi I K, Duffy P. Autopsy findings in Parkinsonism following treatment with Levo Dopa. *Neurology*, 1972; 22(0028-3878):56-71.
58. Product Monograph of EQUIP® (ropinirole hydrochloride tablets); Date of Revision: April 4, 2017; Manufacturer: GlaxoSmithKline Inc; Submission Control No. 202058.

PrRAN™-ROPINIROLE

Chlorhydrate de Ropinirole Tablets, Norme Mfr.

0.25 mg, 0.5 mg, 1.0 mg, 2.0 mg, 5.0 mg ropinirole

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de RAN-ROPINIROLE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs.

Veillez lire les présents renseignements avant de commencer à prendre votre médicament. Gardez le dépliant jusqu'à ce que vous ayez pris tous vos comprimés, au cas où vous auriez besoin de vous y reporter. Si vous aidez quelqu'un à prendre RAN-ROPINIROLE, veuillez lire ces renseignements avant de lui donner le premier comprimé.

Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de RAN-ROPINIROLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

RAN-ROPINIROLE, aussi appelé ropinirole, sert au traitement des signes et des symptômes de la maladie de Parkinson.

RAN-ROPINIROLE peut vous avoir été prescrit seul, mais il se peut aussi que vous ayez à le prendre avec un autre médicament contre la maladie de Parkinson.

Les effets de ce médicament :

RAN-ROPINIROLE appartient à la famille des médicaments appelés agonistes dopaminergiques. RAN-ROPINIROLE améliore une partie de l'équilibre chimique dans la région du cerveau affectée par la maladie de Parkinson.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

N'utilisez pas RAN-ROPINIROLE si vous êtes allergique au produit ou à tout ingrédient qu'il contient (voir la liste ci-dessous). RAN-ROPINIROLE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans.

L'ingrédient médicamenteux est :

le chlorhydrate de ropinirole.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les ingrédients non médicinaux sont : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose anhydre, monohydrate de lactose, macrogol/polyéthylène glycol 400, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune (comprimés à 0,5 mg et 1,0 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 2,0 mg), oxyde de fer noir (comprimés à 1,0 mg), pigment laqué carmin d'indigo (comprimés à 1,0 mg et 5,0 mg), macrogol/polyéthylène glycol 4000 (comprimés à 5.0 mg), talc (comprimés à 0,25 mg et 5.0 mg).

Les formes posologiques sont :

RAN-ROPINIROLE se présente en comprimés dosés à 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, et 5,0 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions

Veillez noter qu'un accès de sommeil peut survenir sans avertissement pendant que vous prenez RAN-ROPINIROLE. Vous devriez éviter de faire fonctionner des machines ou de vous adonner à des activités exigeant un esprit toujours alerte, car vous pourriez mettre en danger votre sécurité ou celle des autres. Cet endormissement soudain a aussi été signalé chez des patients prenant d'autres antiparkinsoniens similaires.

Ce que je dois savoir avant de prendre RAN-ROPINIROLE :

Des études menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ont révélé qu'ils peuvent courir un risque plus élevé de développer un mélanome, une forme de cancer de la peau, que les patients qui ne souffrent pas de la maladie de Parkinson. On ignore si ce problème est associé à la maladie de Parkinson ou aux médicaments utilisés pour traiter cette affection. RAN-ROPINIROLE est un des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson; par conséquent, les patients traités par RAN-ROPINIROLE devraient périodiquement subir des examens de la peau.

Chute de la tension artérielle

Pendant le traitement par RAN-ROPINIROLE, vous pourriez avoir une chute de la tension artérielle se manifestant par des étourdissements ou un évanouissement, particulièrement lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.

Trouble neurologique

Des symptômes ressemblant à un trouble neurologique (syndrome malin des neuroleptiques), à savoir fièvre, raideur musculaire, stupeur et mouvements involontaires instables, ont été signalés en lien avec la modification du traitement, la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Prise de RAN-ROPINIROLE en association avec la lévodopa

RAN-ROPINIROLE peut intensifier les effets secondaires de la lévodopa et causer ou aggraver des mouvements saccadés incontrôlés (dyskinésies). Informez votre médecin si cela arrive, car il faudra peut-être ajuster la dose de vos médicaments.

Troubles oculaires

Si vous souffrez d'albinisme (absence de pigmentation de la peau ou des cheveux), vous pourriez être exposé à un risque accru de troubles oculaires pendant le traitement par RAN-ROPINIROLE comparativement aux personnes qui n'ont pas cette maladie. Par conséquent, vous devrez prendre RAN-ROPINIROLE uniquement sous les soins d'un ophtalmologiste (médecin spécialisé dans le traitement des troubles oculaires).

Hallucinations

Pendant le traitement par RAN-ROPINIROLE, vous pourriez avoir des hallucinations, c'est-à-dire voir ou entendre des choses qui n'existent pas.

Troubles psychiatriques

Des symptômes ayant trait au contrôle des impulsions, y compris des comportements compulsifs (p. ex., jeu pathologique, hypersexualité, magasinage compulsif ou frénésie alimentaire) ainsi que des cas d'agression ont été signalés lors du traitement par RAN-ROPINIROLE.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser RAN-ROPINIROLE si vous :

- souffrez de tout problème de santé, particulièrement des troubles du cœur, du foie ou des reins;
- avez déjà pris RAN-ROPINIROLE et ne vous êtes pas senti bien;
- faites des allergies ou des réactions aux aliments ou aux médicaments;
- êtes enceinte ou pensez que vous pourriez l'être ou si vous allaitez. Vous ne devriez pas prendre RAN-ROPINIROLE pendant la grossesse ou l'allaitement;
- prenez tout autre médicament, y compris ceux que vous pouvez acheter sans ordonnance;
- avez éprouvé des envies ou des comportements inhabituels (pratique du jeu excessive ou hypersexualité) (voir EFFETS SECONDAIRES ET PROCÉDURES À SUIVRE).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent être affectés par RAN-ROPINIROLE ou pourraient affecter l'efficacité de RAN-ROPINIROLE. Ne prenez pas d'autres médicaments, y compris les produits à base d'herbes médicinales, que vous pouvez acheter sans ordonnance. Mentionnez à tout médecin, dentiste ou pharmacien que vous consultez que vous prenez RAN-ROPINIROLE.

Interaction médicament-médicament :

Les médicaments qui peuvent interagir avec RAN-ROPINIROLE incluent :

- un médicament nommé théophylline, utilisé dans les cas de difficultés respiratoires;
- un antibiotique nommé ciprofloxacine;
- toute hormonothérapie substitutive;
- d'autres agonistes dopaminergiques, comme la lévodopa – RAN-ROPINIROLE peut intensifier certains des effets secondaires de la lévodopa, comme les mouvements saccadés;
- certains médicaments appelés neuroleptiques utilisés dans le traitement de la schizophrénie et d'autres troubles mentaux graves;
- la digoxine, un médicament pour le cœur qui sert à traiter l'insuffisance cardiaque congestive ou certaines irrégularités du rythme cardiaque.

Interaction médicament-mode de vie :

- RAN-ROPINIROLE peut influencer sur votre capacité à demeurer alerte pendant que vous accomplissez vos

activités quotidiennes. Vous devriez éviter de vous adonner à des activités comme conduire une voiture, effectuer des tâches physiques ou utiliser des machines dangereuses tant que vous ne connaissez pas les effets du médicament sur vous.

- Comme RAN-ROPINIROLE peut vous rendre somnolent, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prévoyez boire de l'alcool.

Veillez consulter votre médecin avant d'apporter un changement aux autres médicaments que vous prenez ou de cesser de les prendre.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Vous devez suivre les instructions de votre médecin et prendre votre médicament aux heures et de la manière prescrites. Le médecin décidera du nombre de comprimés que vous devez prendre par jour et vous devez toujours respecter cette posologie. Au début du traitement par RAN-ROPINIROLE, le médecin augmentera graduellement la dose à prendre.

Le médecin peut ajuster le nombre de comprimés que vous prenez. Habituellement, il vous dira de prendre RAN-ROPINIROLE trois fois par jour. Vous ne devez pas modifier la dose ni interrompre le traitement par RAN-ROPINIROLE sans que votre médecin vous l'ait recommandé.

Si vous prenez d'autres médicaments pour la maladie de Parkinson, il se peut que le médecin ajuste la dose de ces médicaments pendant le traitement par RAN-ROPINIROLE.

Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau, sans les mâcher. Les comprimés RAN-ROPINIROLE peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Vous devez continuer à prendre RAN-ROPINIROLE même si vous ne vous sentez pas mieux, car plusieurs semaines peuvent s'écouler avant qu'il n'agisse.

ATTENTION : CE MÉDICAMENT EST DESTINÉ À LA PERSONNE NOMMÉE SUR L'ORDONNANCE. IL NE FAUT EN DONNER À PERSONNE D'AUTRE.

Surdose :

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Si vous ou quelqu'un que vous connaissez avez pris un trop grand nombre de comprimés à la fois, il faut demander une assistance médicale immédiatement en communiquant avec votre médecin ou le centre antipoison de votre région ou en vous rendant à l'hôpital le plus proche (ne conduisez pas vous-même). Apportez

toujours le flacon du médicament même s'il ne reste aucun comprimé.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre RAN-ROPINIROLE, ne prenez pas une autre dose pour compenser la dose oubliée. Une fois que vous vous rendez compte de votre oubli, prenez votre prochaine dose de RAN-ROPINIROLE à l'heure habituelle. Si vous oubliez de prendre RAN-ROPINIROLE pendant une journée ou plus, consultez votre médecin pour savoir comment recommencer à prendre RAN-ROPINIROLE.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, RAN-ROPINIROLE peut entraîner des effets secondaires. Mais vous pourriez ne pas en éprouver du tout. Chez la plupart des personnes, les effets secondaires sont le plus souvent mineurs et temporaires. Cependant, certains peuvent être graves. Si vous manifestez ces effets secondaires ou d'autres, consultez votre médecin.

Certains des effets secondaires les plus courants de RAN-ROPINIROLE sont les suivants :

- être ou se sentir malade
- maux d'estomac
- étourdissement, sensation de vertige, évanouissement
- somnolence
- mal de tête
- enflure au niveau des jambes
- fatigue
- infection virale
- sensation de plénitude et de ballonnements ou brûlures d'estomac.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien sans délai		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement une assistance médicale d'urgence
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent	Mouvements incontrôlables (dyskinésies)		✓	
Fréquent	Hallucinations, confusion mentale		✓	
Peu fréquent	Grande confusion, idées irrationnelles ou méfiance irrationnelle, autres réactions psychotiques, symptômes relatifs au contrôle des impulsions (p. ex., augmentation de la libido, jeu pathologique, magasinage compulsif ou frénésie alimentaire, comportement agressif)		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament et obtenez

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si RAN-ROPINIROLE cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

L'étiquette porte la date de péremption du médicament. C'est la date limite d'utilisation; n'en prenez pas après cette date.

Les comprimés RAN-ROPINIROLE doivent être gardés dans leur conditionnement d'origine, au sec et à l'abri de la lumière et de l'humidité, à une température de 15 à 30 °C. Il faut refermer le contenant hermétiquement après en avoir retiré le(s) comprimé(s) désiré(s).

Les garder hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

suivante : Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc., at: 1-866-840-1340.

RANBAXY

Ce dépliant a été rédigé par:
Ranbaxy Pharmaceuticals Canada Inc.
Brampton, ON L6T 1C1

Dernière révision: le 29 juin 2017