

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrAPO-ROPINIROLE

Comprimés de chlorhydrate de ropinirole USP

0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg et 5 mg de ropinirole

(sous forme de chlorhydrate de ropinirole)

Antiparkinsonien / agoniste dopaminergique

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto, Ontario
M9L 1T9**

**DATE DE RÉVISION :
4 octobre 2017**

Numéro de contrôle : 209303

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
SURDOSAGE	26
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
STABILITÉ ET CONSERVATION	30
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	30
 PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	 32
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	32
ESSAIS CLINIQUES	33
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	39
TOXICOLOGIE	41
RÉFÉRENCES	47
 PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	 52

Pr APO-ROPINIROLE

Comprimés de chlorhydrate de ropinirole USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme/teneur	Tous Ingrédients non médicinaux
orale	comprimés à 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg et 5 mg	carmin (comprimé à 3 mg), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laque d'aluminium contenant de l'indigotine à 12-14 % (Bleu n° 2) (comprimés à 1 mg, 3 mg et 5 mg), oxyde ferreux et ferrique (comprimé à 4 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 0,5 mg, 1 mg et 4 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 2 mg et 4 mg), polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes :

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

APO-ROPINIROLE peut s'employer aussi bien en première intention, sans lévodopa, qu'en association avec la lévodopa.

Personnes âgées (> 65 ans) :

La clairance orale d'APO-ROPINIROLE est réduite chez les patients de plus de 65 ans, toutefois l'ajustement de la posologie du ropinirole s'effectue, chez ces patients, de la manière habituelle. (Voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières, Personnes âgées.)

Enfants (≤ 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité d'APO-ROPINIROLE n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans, APO-ROPINIROLE n'est donc pas recommandé dans ce contexte.

CONTRE-INDICATIONS

APO-ROPINIROLE est contre-indiqué en présence d'hypersensibilité connue au chlorhydrate de ropinirole ou aux excipients du médicament. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Accès de sommeil

Des patients sous ropinirole ou autres agents dopaminergiques ont signalé des épisodes d'endormissement soudain au cours de leurs activités quotidiennes, notamment au volant d'un véhicule, ce qui a causé des accidents dans certains cas. Bien que certains de ces patients aient précédemment ressenti de la somnolence sous ropinirole, d'autres n'avaient perçu aucun signe avant-coureur (p. ex. : somnolence excessive) et estiment qu'ils étaient parfaitement alertes jusqu'au moment de l'endormissement soudain.

Le médecin doit aviser son patient des cas rapportés d'accès de sommeil, et du fait que ces manifestations NE surviennent PAS seulement à l'instauration du traitement. Il doit également l'aviser du fait que l'endormissement est parfois survenu sans avertissement. En cas de somnolence ou d'accès de sommeil, le patient doit 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. : utilisation d'appareils dangereux) où une vigilance réduite pourrait causer des blessures ou entraîner la mort du patient ou de tiers. Des cas d'endormissement pendant des activités quotidiennes ont aussi été signalés avec d'autres agents dopaminergiques. Par conséquent, le recours à ces médicaments comme traitement de remplacement pourrait ne pas résoudre le problème.

La cause exacte des accès de sommeil demeure inconnue. On sait, toutefois, que la structure du sommeil est perturbée chez de nombreux patients atteints de la maladie de Parkinson (provoquant somnolence diurne et assoupissement spontané) et que les dopaminergiques peuvent provoquer la somnolence. Pour l'instant, les données dont on dispose ne permettent pas de déterminer si les accès de sommeil sont attribuables au ropinirole, aux agents dopaminergiques en général ou à la maladie de Parkinson elle-même.

Cancérogénèse et mutagenèse

Voir les données animales dans la PARTIE II : TOXICOLOGIE, Cancérogénèse et mutagenèse.

Appareil cardiovasculaire

Troubles cardiovasculaires préexistants

Le ropinirole doit être utilisé avec prudence en cas d'antécédents ou de signes d'affection cardiovasculaire importante, notamment d'infarctus du myocarde, d'angine instable, de décompensation cardiaque, d'arythmie cardiaque, d'affection occlusive des vaisseaux (dont les vaisseaux cérébraux) ou de myocardiopathie, puisqu'il n'a pas été étudié dans de tels contextes.

Les données dont on dispose sur l'utilisation du ropinirole en association avec des antihypertenseurs et des antiarythmiques étant limitées, la posologie du 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, provoquant des symptômes orthostatiques tels qu'étourdissements ou de vertige, avec ou sans hypotension confirmée. Ces symptômes semblent survenir surtout au début du traitement 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 sous ropinirole ou tout autre agoniste dopaminergique (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, infiltrat pulmonaire, épanchement pleural, épaississement pleural, péricardite et valvulopathie cardiaque ont été signalés chez certains patients traités par des composés dopaminergiques dérivés de l'ergot. Bien que ces complications puissent se résorber à l'arrêt du médicament, la résolution complète ne se produit pas dans tous les cas. On croit que ces effets indésirables sont liés à la structure moléculaire dérivée de l'ergoline, toutefois on ignore si d'autres agonistes dopaminergiques, non dérivés de l'ergot, pourraient également les déclencher.

Quelques cas de complications fibreuses, y compris épanchement pleural, fibrose pleurale, maladies pulmonaires interstitielles et valvulopathie cardiaque, ont été signalés en cours de développement du ropinirole et en pharmacovigilance. Quoique les données soient insuffisantes pour établir un lien de cause à effet entre le ropinirole et ces complications fibreuses, on ne peut écarter une contribution du ropinirole, dans de rares cas.

Système nerveux

Syndrome malin des neuroleptiques

Un ensemble de symptômes évoquant le syndrome malin des neuroleptiques (caractérisé par : forte fièvre, rigidité musculaire, altération de la conscience et instabilité du système nerveux autonome), sans autre étiologie évidente, a été signalé lors de diminutions rapides de la dose, d'interruptions ou de modifications du traitement antiparkinsonien.

Cet ensemble de symptômes évoquant le syndrome malin des neuroleptiques a fait l'objet d'un seul rapport spontané, portant sur un homme diabétique de 66 ans atteint de la maladie de Parkinson. Dans ce cas, fièvre, rigidité musculaire et somnolence sont survenues huit jours après le début du traitement par le ropinirole. Le patient souffrait également de bronchite aiguë résistante aux antibiotiques. On a cessé d'administrer le ropinirole trois jours avant la mort du patient. Le médecin ayant signalé le cas jugeait possible que ces manifestations soient imputables au ropinirole (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Un seul cas de myalgie grave à la cuisse, chez un homme de 66 ans, a fait l'objet d'un rapport spontané. Le médecin ayant signalé le cas jugeait probable que ces manifestations soient imputables au ropinirole

Dyskinésie en association avec de la lévodopa

Le ropinirole peut potentialiser les effets dopaminergiques indésirables de la lévodopa et ainsi entraîner ou exacerber une dyskinésie. La réduction de la dose de la lévodopa peut atténuer cet effet indésirable.

Ophtalmologie

Pathologie rétinienne chez le rat

Dans une étude de cancérogenèse de deux ans où l'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 significativement plus élevée chez les mâles et les femelles recevant 50 mg/kg par jour. La dose de 50 mg/kg par jour représente une exposition au ropinirole supérieure 2,8 fois (ASC) et 13,1 fois (C_{max}) à ce que serait l'exposition au ropinirole chez l'humain à la dose maximale recommandée, soit 24 mg par jour.

On ignore l'importance possible de cette constatation chez l'humain. On ne peut donc pas exclure que les humains albinos (ou les personnes présentant un albinisme oculaire) puissent être plus sensibles au ropinirole que les personnes normalement pigmentées. Par conséquent, on doit administrer le ropinirole aux patients présentant un albinisme uniquement sous la supervision d'un ophtalmologiste.

Psychiatrie

Comportements compulsifs

Des symptômes ayant trait au contrôle des impulsions, y compris des comportements compulsifs tels que jeu pathologique et hypersexualité, achats compulsifs et hyperphagie, ont été signalés chez certains patients sous dopaminergiques, dont le ropinirole (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Ces effets disparaissaient généralement à l'arrêt du traitement ou en diminuant la posologie. Dans certains cas, survenus chez des patients sous ropinirole, d'autres facteurs étaient présents, tels que des antécédents de comportements compulsifs ou un traitement dopaminergique concomitant.

Des cas d'agressivité ont été associés à des réactions psychotiques ainsi qu'à des symptômes de nature compulsive.

Hallucinations

Traitement de première intention : Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, le ropinirole en première intention provoquait des hallucinations chez 5,1 % des patients (1,4 % sous placebo). Les hallucinations étaient suffisamment graves pour motiver l'arrêt du traitement dans 1,3 % des cas. La fréquence des hallucinations était proportionnelle à la dose.

Dans une étude de 5 ans comparant le 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 sous ropinirole et de 5,6 % (5/89) chez ceux qui recevaient la lévodopa. Les hallucinations ont motivé l'arrêt du traitement chez 5,0 % des patients sous ropinirole et chez 2,2 % de ceux qui recevaient la lévodopa. Dans une étude de 3 ans comparant le ropinirole à un autre agoniste dopaminergique, la fréquence globale des hallucinations était de 9,5 % (16/168) chez les patients sous ropinirole et de 9,0 % (15/167) chez ceux qui recevaient un médicament actif de référence. Les hallucinations ont motivé l'arrêt du traitement chez 2,4 % des patients sous ropinirole et chez 3,0 % de ceux qui recevaient un médicament actif de référence.

En association avec la sélégiline : Dans une étude de 5 ans, des patients sous ropinirole en concomitance avec la sélégiline ont signalé une fréquence plus élevée d'hallucinations (23,5 %) que ceux ne prenant pas de sélégiline (12,2 %); cet effet n'était pas observé chez les patients sous lévodopa (fréquence des hallucinations avec l'administration concomitante de lévodopa et de sélégiline = 2,0 %; fréquence des hallucinations sans sélégiline = 8,0 %).

Traitement d'association : Des hallucinations se sont présentées chez 10,1 % des patients sous ropinirole et lévodopa, comparativement à 4,2 % des patients sous placebo et lévodopa. Les hallucinations étaient suffisamment graves pour motiver l'arrêt du traitement dans 1,9 % des cas. La fréquence des hallucinations était proportionnelle à la dose.

Peau

Mélanome

Certaines études épidémiologiques ont révélé que les patients atteints de la maladie de Parkinson courent un risque (allant d'un facteur de 2 à environ 6 fois) plus élevé de présenter un mélanome que la population générale. On ignore encore si le risque accru observé était attribuable à la maladie de Parkinson ou à d'autres facteurs, tels que les médicaments employés pour traiter la maladie de Parkinson. Pour les raisons évoquées précédemment, on conseille aux patients sous ropinirole, quelle que soit l'indication, ainsi qu'à leur médecin de surveiller à intervalles fréquents et réguliers l'apparition de mélanomes. Idéalement, les examens dermatologiques périodiques doivent être effectués par un spécialiste compétent en la matière (p. ex. un dermatologue).

Populations particulières

Femmes enceintes : L'utilisation de 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 ropinirole à des rates gravides pendant l'organogenèse (du 8^e au 15^e jour de gestation) a causé une réduction du poids des foetus 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 foetale 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 C_{max} moyenne de la DMRH). Toutefois, le ropinirole à 10 mg/kg (4,8 fois la C_{max} 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, 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 allaitement : Comme le 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 ropinirole et/ou ses métabolites traversaient le placenta et passaient dans le lait maternel. Par conséquent, le fœtus humain ou le nouveau-né peuvent être exposés aux effets des agonistes dopaminergiques.

Utilisation chez les femmes sous hormonothérapie substitutive : Chez les femmes sous hormonothérapie au long cours par œstrogènes conjugués, on a observé une diminution de la clairance orale et un allongement de la demi-vie d'élimination, par rapport aux femmes ne prenant pas d'œstrogènes (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et affections particulières). Chez les femmes déjà sous hormonothérapie substitutive, on peut augmenter graduellement la posologie du ropinirole de la manière recommandée, selon la réponse clinique. Cependant, si l'hormonothérapie est interrompue ou instaurée en cours de traitement par le ropinirole, il peut être nécessaire d'adapter la posologie du ropinirole en conséquence.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du ropinirole chez les enfants n'ont pas été établies.

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

L'emploi du ropinirole n'a pas fait l'objet d'étude chez des patients présentant une atteinte rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min sans dialyse à intervalles réguliers), et son administration n'est donc pas recommandée dans ces cas.

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale au stade ultime (IRSU), il est recommandé d'employer une dose maximale inférieure à celle qui a été évaluée dans les essais cliniques, car il en résulte chez ces patients une exposition similaire au ropinirole, accompagnée d'une exposition accrue au *N*-despropylropinirole, un métabolite inactif (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations et affections particulières). Il faut employer le ropinirole avec prudence chez ces patients s'ils prennent un inhibiteur du CYP1A2 en concomitance.

Insuffisance hépatique : Le ropinirole n'ayant pas été étudié en présence d'insuffisance hépatique, il n'est pas recommandé de l'utiliser dans de tels contextes.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Manifestations indésirables les plus fréquentes

Les manifestations indésirables survenues chez au moins 10 % des patients se présentent comme suit : **En première intention** : nausées, étourdissements, somnolence, céphalées, œdème périphérique, vomissements, syncope, fatigue et infection virale. **En association** : dyskinésie, nausées, étourdissements, somnolence et céphalées.

Réactions indésirables ayant motivé l'abandon du traitement

Sur les 1 599 sujets traités par le ropinirole au cours des essais cliniques précédant la mise en marché, le pourcentage de patients ayant abandonné le traitement à cause de réactions indésirables était de 17,1 % dans les essais en première intention et de 17,3 % dans les essais en traitement d'association. Les manifestations ayant motivé l'abandon du traitement par le ropinirole, dans au moins 1 % des cas traités, se présentent comme suit : **En première intention** : 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 association** : étourdissements (2,9 %), dyskinésie (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 du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, le taux des effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparé au taux observé dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation 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 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 agoniste dopaminergique. On a cependant observé des chutes de tension artérielle systolique à < 90 mmHg chez 13 % (< 65 ans), 16 % (65 à 75 ans) et 7,6 % (> 75 ans) des patients traités par le ropinirole.

Le tableau suivant présente les effets indésirables survenus chez au moins 1 % des sujets traités par le ropinirole dans des essais contrôlés par placebo d'au plus un an. La posologie utilisée variait 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 première intention et en association				
	Première intention		Association	
	Ropinirole n = 157 % de cas	Placebo n = 147 % de cas	Ropinirole n = 208 % de cas	Placebo n = 120 % de cas
Système nerveux autonome				
Transpiration accrue	6,4	4,1	7,2	1,7
Sécheresse de la bouche	5,1	3,4	5,3	0,8
Bouffées vasomotrices	3,2	0,7	1,4	0,8
Corps entier – général				
Œdème périphérique	13,4	4,1	3,9	2,5
Fatigue	10,8	4,1	–	–
Blessure	–	–	10,6	9,2
Douleur	7,6	4,1	5,3	3,3
Asthénie	6,4	1,4	–	–
Concentration du médicament accrue	4,5	2,7	6,7	3,3
Douleur thoracique	3,8	2,0	–	–
Malaise	3,2	0,7	1,4	0,8
Baisse de réponse thérapeutique	1,9	0,7	–	–
Cellulite	1,3	0,0	–	–
Syndrome grippal	–	–	1,0	0,0
Fièvre	–	–	1,4	0,0
Appareil cardiovasculaire – général				
Syncope	11,5	1,4	2,9	1,7
Hypotension orthostatique	6,4	4,8	–	–
Hypertension	4,5	3,4	3,4	3,3
Hypotension	1,9	0,0	2,4	0,8
Insuffisance cardiaque	–	–	1,0	0,0
Système nerveux central et périphérique				

Tableau 1 Effets indésirables survenus à une fréquence > 1 % dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés par placebo en première intention et en association				
	Première intention		Association	
	Ropinirole n = 157 % de cas	Placebo n = 147 % de cas	Ropinirole n = 208 % de cas	Placebo n = 120 % de cas
Étourdissements	40,1	21,8	26,0	15,8
Dyskinésie	–	–	33,7	12,5
Céphalées	17,2	17,0	16,8	11,7
Ataxie (chutes)	–	–	9,6	6,7
Tremblements	–	–	6,3	2,5
Paresthésies	–	–	5,3	2,5
Hyperesthésie	3,8	2,0	–	–
Dystonie	–	–	4,3	4,2
Hypokinésie	–	–	5,3	4,2
Parésie	–	–	2,9	0,0
Trouble de la parole	–	–	1,0	0,0
Vertige	1,9	0,0	–	–
Syndrome du canal carpien	1,3	0,7	–	–
Appareil digestif				
Nausée	59,9	21,8	29,8	18,3
Vomissement	12,1	6,8	7,2	4,2
Dyspepsie	9,6	4,8	–	–
Constipation	8,3	7,5	5,8	3,3
Douleur abdominale	6,4	2,7	8,7	7,5
Diarrhée	–	–	4,8	2,5
Anorexie	3,8	1,4	–	–
Flatulences	2,5	1,4	1,9	0,8
Troubles dentaires	1,9	0,7	1,0	0,8
Sialorrhée	–	–	2,4	0,8
Colite	1,3	0,0	–	–
Dysphagie	1,3	0,0	2,4	0,8
Périodontite	1,3	0,0	1,4	0,8
Éructation	–	–	1,4	0,0
Incontinence fécale	–	–	1,0	0,0
Hémorroïdes	–	–	1,0	0,0
Reflux gastro-œsophagien	–	–	1,0	0,0
Trouble digestif non précisé	–	–	1,0	0,0
Rage de dents	–	–	1,0	0,0
Appareil auditif et vestibulaire				
Acouphènes	1,3	0,0	–	–
Fréquence et rythme cardiaques				
Palpitations	3,2	2,0	2,9	2,5

Tableau 1 Effets indésirables survenus à une fréquence > 1 % dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés par placebo en première intention et en association				
	Première intention		Association	
	Ropinirole n = 157 % de cas	Placebo n = 147 % de cas	Ropinirole n = 208 % de cas	Placebo n = 120 % de cas
Extrasystoles	1,9	0,7	–	–
Tachycardie	1,9	0,0	1,0	0,0
Fibrillation auriculaire	1,9	0,0	–	–
Tachycardie supraventriculaire	1,3	0,0	–	–
Bradycardie	–	–	1,0	0,0
Foie et appareil biliaire				
Augmentation de la gamma-GT	1,3	0,7	1,0	0,0
Augmentation des enzymes hépatiques	1,3	0,0	–	–
Métabolisme et nutrition				
Augmentation de la phosphatase alcaline	2,5	1,4	1,0	0,0
Perte de poids	–	–	2,4	0,8
Hypoglycémie	1,3	0,0	–	–
Appareil locomoteur				
Arthralgies	–	–	6,7	5,0
Arthrite	–	–	2,9	0,8
Aggravation d'une arthrite	1,3	0,0	1,4	0,0
Myocarde, endocarde, péricarde, valvules				
Ischémie myocardique	1,3	0,7	–	–
Psychiatrie				
Somnolence	40,1	6,1	20,2	8,3
Anxiété	–	–	6,3	3,3
Confusion	5,1	1,4	8,7	1,7
Hallucinations	5,1	1,4	10,1	4,2
Nervosité	–	–	4,8	2,5
Bâillements	3,2	0,0	–	–
Amnésie	2,5	1,4	4,8	0,8
Rêves anormaux	–	–	2,9	1,7
Dépersonnalisation	–	–	1,4	0,0
Réaction paranoïde	–	–	1,4	0,0
Agitation	1,3	0,7	1,0	0,0
Concentration amoindrie	1,9	0,0	1,0	0,0
Délire	1,3	0,0	–	–
Trouble de la pensée	–	–	1,4	0,8
Apathie	–	–	1,0	0,0
Trouble de la personnalité	–	–	1,0	0,0
Globules rouges				
Anémie	–	–	2,4	0,0

Tableau 1 Effets indésirables survenus à une fréquence > 1 % dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés par placebo en première intention et en association				
	Première intention		Association	
	Ropinirole n = 157 % de cas	Placebo n = 147 % de cas	Ropinirole n = 208 % de cas	Placebo n = 120 % de cas
Appareil génital masculin				
Impuissance	2,5	1,4	–	–
Trouble prostatique	–	–	1,0	0,0
Trouble pénien	–	–	1,3	0,0
Mécanismes de résistance				
Infection des voies respiratoires supérieures	–	–	8,7	8,3
Infection virale	10,8	3,4	7,2	6,7
Appareil respiratoire				
Pharyngite	6,4	4,1	–	–
Rhinite	3,8	2,7	–	–
Sinusite	3,8	2,7	–	–
Dyspnée	3,2	0,0	2,9	1,7
Bronchite	2,5	1,4	–	–
Trouble respiratoire	1,9	1,4	1,9	0,0
Pneumonie	1,3	0,7	1,0	0,8
Toux	–	–	1,4	0,8
Peau et phanères				
Prurit	–	–	1,0	0,0
Appareil urinaire				
Infection urinaire	5,1	4,1	6,3	2,5
Cystite	1,3	0,7	–	–
Miction fréquente	–	–	1,4	0,0
Pyurie	–	–	1,9	0,8
Incontinence urinaire	–	–	1,9	0,8
Rétention urinaire	1,3	0,7	–	–
Dysurie	–	–	1,0	0,0
Appareil vasculaire (excluant le cœur)				
Ischémie périphérique	2,5	0,0	–	–
Vue				
Trouble visuel	5,7	3,4	–	–
Anomalie oculaire	3,2	1,4	–	–
Diplopie	–	–	1,9	0,8
Xérophtalmie	1,9	0,0	1,4	0,8
Cataractes	–	–	1,4	0,8
Anomalies de la sécrétion lacrymale	–	–	1,4	0,0
Globules blancs et système réticulo-				

Tableau 1 Effets indésirables survenus à une fréquence > 1 % dans l'ensemble des essais cliniques contrôlés par placebo en première intention et en association				
	Première intention		Association	
	Ropinirole n = 157 % de cas	Placebo n = 147 % de cas	Ropinirole n = 208 % de cas	Placebo n = 120 % de cas
endothélial Éosinophilie	–	–	1,4	0,0

– Fréquence des effets indésirables < 1 %

En plus des effets répertoriés au tableau 1, on a relevé les suivants, à fréquence égale ou supérieure au placebo :

En première intention : fièvre, bouffées congestives, blessure, frissons, ataxie, dyskinésie, 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 traitement d'association : asthénie, douleur thoracique, fatigue, bouffées congestives, hypotension orthostatique, anomalie de la démarche, hyperkinésie, aggravation du parkinsonisme, vertiges, douleurs abdominales, constipation, dorsalgie, myalgie, dépression, insomnie, paronirrie (terme du dictionnaire de l'OMS désignant 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 en cours d'évaluation du ropinirole avant la commercialisation du produit : Jusqu'au mois de mai 1996, on avait relevé les effets indésirables suivants – non inclus au tableau 1 ni dans l'énumération ci-dessus – parmi les 1 599 patients sous ropinirole dans les essais cliniques. En l'absence de groupe témoin adéquat dans certains de ces essais, il est impossible d'établir une relation de cause à effet entre ces manifestations et le traitement par le 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 sujet sur 100; manifestations peu fréquentes = effets indésirables survenus chez moins de 1 sujet sur 100 mais au moins 1 sujet sur 1 000; manifestations rares = effets indésirables survenus chez moins de 1 sujet sur 1 000.

Tableau 2 Effets observés au cours de l'évaluation du ropinirole avant la commercialisation du produit			
Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare
	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %
Système/appareil			
Système nerveux autonome			mains moites et

Tableau 2 Effets observés au cours de l'évaluation du ropinirole avant la commercialisation du produit				
Système/appareil	Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare
		< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %
				froides
Organisme 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, aggravation d'une hypertension artérielle	cyanose, surcharge liquidienne, affection valvulaire
Système 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 tonicocloniques généralisées, hémiparésie, hémiplégie, hyperréflexie, neuropathie, ptose, trouble sensoriel, hydrocéphalie
Collagénoses				polyarthrite rhumatoïde
Système endocrinien			gynécomastie, hypothyroïdie	syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH, thyroxine élevée, goitre, hyperthyroïdie

Tableau 2 Effets observés au cours de l'évaluation du ropinirole avant la commercialisation du produit			
Fréquence Système/appareil	Fréquent	Peu fréquent	Rare
	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %
Appareil digestif	Trouble digestif non précisé	gastrite, gastro-entérite, reflux gastro-œsophagien, augmentation de l'appétit, œsophagite, ulcère gastrique ou duodénal, diverticulite, hémorroïdes, hoquet, caries dentaires, amylase élevée, ulcère duodénal, duodénite, incontinence fécale, hémorragie digestive, 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 auriculoventriculaire
Foie et voies biliaires		dysfonctionnement hépatique, ALT élevée, bilirubinémie, cholécystite, cholélithiase, atteinte hépatocellulaire, AST élevée	colique biliaire, aggravation de la bilirubinémie, affection de la vésicule biliaire

Tableau 2 Effets observés au cours de l'évaluation du ropinirole avant la commercialisation du produit			
Fréquence Système/appareil	Fréquent	Peu fréquent	Rare
	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %
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, polymyalgie rhumatismale, douleur squelettique, torticolis	atrophie musculaire, myosite, contracture de Dupuytren, déformation de la colonne vertébrale
Myocarde, endocarde, péricarde, valvules	angine	infarctus du myocarde, aggravation d'une angine	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, thrombocytopénie, hématome	

Tableau 2 Effets observés au cours de l'évaluation du ropinirole avant la commercialisation du produit			
Fréquence Système/appareil	Fréquent	Peu fréquent	Rare
	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %
Psychiatrie	aggravation d'une dépression, d'une 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 B12	polycythémie
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
Mécanismes de résistance	infection	zona, candidose, otite moyenne, septicémie, herpès, infection fongique, abcès, infection bactérienne, candidose génitale	poliomyélite
Appareil respiratoire	pneumonie	asthme, épistaxis, laryngite, pleurésie, augmentation de l'expectoration, œdème pulmonaire	hypoxie, insuffisance respiratoire, paralysie des cordes vocales
Peau et phanères		dermatite, alopecie, changement de couleur de la peau, sécheresse de la peau, hypertrophie cutanée, ulcération cutanée,	éruption bulleuse, affection des ongles, nævus, réaction allergique de photosensibilité, aggravation du

Tableau 2 Effets observés au cours de l'évaluation du ropinirole avant la commercialisation du produit				
Système/appareil	Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare
		< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %
			dermatite fongique, eczéma, hyperkératose, réaction de photosensibilité, psoriasis, éruption maculopapuleuse, éruption psoriasiforme, séborrhée, affection cutanée, urticaire, furonculose	psoriasis, exfoliation cutanée, odeur anormale de la peau
Autres organes des sens				parosmie
Appareil urinaire			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 (non cardiaques)			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
Vue			conjonctivite, blépharite, anomalie de l'accommodation, blépharospasme, douleur oculaire, glaucome, photophobie, scotome	cécité, cécité temporaire, hémianopsie, kératite, photopsie, dégénérescence maculaire, décollement du vitré, affection rétinienne
Globules blancs et système réticulo-endothélial			leucocytose, leucopénie, lymphocytopénie, lymphœdème, lymphocytose	adénopathie, granulopénie

Tableau 2 Effets observés au cours de l'évaluation du ropinirole avant la commercialisation du produit			
Fréquence Système/appareil	Fréquent	Peu fréquent	Rare
	< 10 % et ≥ 1 %	< 1 % et ≥ 0,1 %	< 0,1 % et ≥ 0,01 %

Effets indésirables observés lors de traitement prolongé par le ropinirole :

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

Le taux global d'abandon motivé par effet indésirable était 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.

Fréquence des hallucinations en association avec la sélégiline

Dans l'étude de cinq ans, les patients sous ropinirole associé à la sélégiline manifestaient une fréquence plus élevée d'hallucinations (23,5 %) que ceux ne prenant pas de sélégiline (12,2 %); cet effet n'était pas observé dans le groupe traité par la lévodopa (fréquence des hallucinations avec sélégiline concomitante = 2,0 %; fréquence des hallucinations sans sélégiline = 8,0 %).

Tableau 3 Effets indésirables survenus à une fréquence > 5 %, au cours de deux essais cliniques prolongés en première intention, contrôlés par médicaments de référence (indépendamment de la présence ou de l'absence de lévodopa)				
	Étude de trois ans		Étude de cinq ans	
	Ropinirole (n = 168) % de cas	Agoniste de la dopamine (n = 167) % de cas	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
Sudation accrue	–	–	6,1	10,1
Organisme entier				
Asthénie	8,9	3,0	7,8	5,6
Douleur thoracique	–	–	8,4	9,0
Œdème des parties déclives	6,0	6,6	–	–
Œdème des jambes	6,5	5,4	14,0	5,6
Fatigue	8,9	4,8	7,3	5,6

Tableau 3 Effets indésirables survenus à une fréquence > 5 %, au cours de deux essais cliniques prolongés en première intention, contrôlés par médicaments de référence (indépendamment de la présence ou de l'absence de lévodopa)				
	Étude de trois ans		Étude de cinq ans	
	Ropinirole (n = 168) % de cas	Agoniste de la dopamine (n = 167) % de cas	Ropinirole (n = 179) % de cas	Lévodopa (n = 89) % de cas
Blessure	7,1	11,4	19,0	19,1
Douleur	11,3	3,6	11,7	15,7
Appareil cardiovasculaire, général				
Hypertension	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
Système nerveux central et périphérique				
Ataxie	5,4	4,2	14,0	9,0
Étourdissements	22,6	19,8	20,1	19,1
Dyskinésie*	–	–	8,9	25,8
Dystonie	–	–	6,7	12,4
Céphalée	10,7	15,6	14,0	18,0
Hyperkinésie	–	–	0,0	5,6
Hypokinésie	–	–	8,4	9,0
Paresthésie	–	–	3,4	6,7
Aggravation du parkinsonisme	8,9	12,0	22,3	20,2
Tremblement	–	–	16,2	12,4
Vertige	7,1	7,8	–	–
Appareil digestif				
Douleur abdominale	10,7	15,6	15,1	14,6
Anorexie	–	–	8,9	9,0
Constipation	7,7	12,0	9,5	12,4
Diarrhée	5,4	4,8	4,5	10,1
Dyspepsie	5,4	7,8	20,7	16,9
Nausée	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 voies biliaires				
Augmentation des enzymes hépatiques	–	–	6,1	5,6
Appareil locomoteur				
Arthralgies	7,1	8,4	15,1	13,5
Arthrite	–	–	7,8	7,9
Arthrose	–	–	3,9	5,6
Maux de dos	11,9	11,4	17,9	16,9

Tableau 3 Effets indésirables survenus à une fréquence > 5 %, au cours de deux essais cliniques prolongés en première intention, contrôlés par médicaments de référence (indépendamment de la présence ou de l'absence de lévodopa)				
	Étude de trois ans		Étude de cinq ans	
	Ropinirole (n = 168) % de cas	Agoniste de la dopamine (n = 167) % de cas	Ropinirole (n = 179) % de cas	Lévodopa (n = 89) % de cas
Myalgies	–	–	4,5	6,7
Psychiatrie				
Amnésie	–	–	3,4	9,0
Anxiété	4,8	9,0	11,7	9,0
Confusion	7,7	5,4	7,3	9,0
Dépression	11,3	10,2	14,5	22,5
Rêves anormaux	–	–	5,0	3,4
Hallucinations	9,5	9,0	17,3	5,6
Insomnie	12,5	10,8	25,1	23,6
Nervosité	6,0	2,4	–	–
Paronirie	–	–	4,5	7,9
Somnolence	8,9	7,8	27,4	19,1
Bâillements	–	–	5,0	1,1
Globules rouges				
Anémie	1,8	6,6	5,6	4,5
Mécanisme de résistance				
Infection	–	–	5,6	0,0
Infection virale	14,3	14,4	8,4	13,5
Infection des voies respiratoires supérieures	–	–	7,3	7,9
Appareil respiratoire				
Bronchite	4,8	7,2	4,5	7,9
Toux	–	–	6,1	4,5
Dyspnée	6,5	3,0	7,3	10,1
Trouble respiratoire	–	–	7,8	5,6
Peau et annexes				
Éruption cutanée	–	–	7,8	6,7
Appareil urinaire				
Incontinence urinaire	–	–	5,6	1,1
Infection urinaire	–	–	10,6	12,4
Vue				
Trouble visuel	–	–	3,9	5,6

* Dans l'étude de 5 ans, il a été démontré qu'un traitement initial par le ropinirole au début de la maladie de Parkinson (sans lévodopa concomitante) réduit le risque d'apparition d'une dyskinésie (mouvements anormaux involontaires) par comparaison au traitement initial par la lévodopa.

Effets indésirables signalés en pharmacovigilance ou lors d'essais cliniques postérieurs à la mise en marché

Sont énumérés dans la présente section les effets indésirables potentiellement importants signalés spontanément à divers systèmes de surveillance ou 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 le ropinirole ont signalé de rares cas d'endormissement soudain pendant le déroulement d'activités quotidiennes, y compris un accès de sommeil au volant d'un véhicule, ayant parfois provoqué un accident (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des cas de jeu pathologique (compulsif) associés aux antiparkinsoniens ont été signalés après la mise en marché, y compris dans la littérature médicale. Des cas isolés de jeu pathologique (compulsif) ont été signalés chez certains patients traités par le ropinirole. Il faut envisager, en pareil cas, un ajustement de la posologie.

On a fait état de symptômes évoquant l'impulsivité et l'augmentation de la libido, y compris l'hypersexualité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On a signalé des réactions psychotiques (autres que des hallucinations), notamment idées délirantes, paranoïa et délire.

On a signalé des cas de comportement agressif. L'agressivité était associée à des réactions psychotiques ainsi qu'à des symptômes de nature compulsive (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On a signalé, très rarement, des réactions d'hypersensibilité (y compris urticaire, œdème de Quincke, éruptions cutanées et prurit).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Généralités

Interaction avec l'isoenzyme CYP1A2 : Selon des études *in vitro*, la principale isoenzyme intervenant dans la biotransformation du ropinirole serait le CYP1A2. Il est démontré que les inhibiteurs ou inducteurs de cette enzyme modifient la clairance du ropinirole en cas d'administration concomitante. Par conséquent, si un traitement par un inhibiteur puissant du CYP1A2 est interrompu ou instauré en cours de traitement par le ropinirole, il faudra peut-être adapter en conséquence la posologie du ropinirole.

Interactions avec des médicaments

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

L'analyse des données pharmacocinétiques de sous-groupes n'a mis en évidence aucune interaction entre le ropinirole et les antidépresseurs tricycliques ou les benzodiazépines.

Antiparkinsoniens : D'après l'analyse des données pharmacocinétiques, il n'existe aucune interaction entre le ropinirole et les médicaments souvent utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson, c'est-à-dire la sélégiline, l'amantadine et les anticholinergiques.

Lévodopa : On a étudié la possibilité d'interaction pharmacocinétique entre l'association lévodopa-carbidopa (100 mg/10 mg, 2 f.p.j.) et le ropinirole (2 mg, 3 f.p.j.) chez des parkinsoniens des deux sexes nouvellement traités par la lévodopa (n = 30, âge moyen = 64 ans). À l'équilibre, la rapidité et l'étendue de la biodisponibilité du ropinirole étaient pratiquement les mêmes avec ou sans lévodopa. De même, la rapidité et l'étendue de la biodisponibilité de la lévodopa, ainsi que sa demi-vie d'élimination, étaient à peu près identiques en présence et en l'absence de ropinirole.

Inhibiteurs du CYP1A2 : la ciprofloxacine

L'effet de la ciprofloxacine (500 mg, 2 f.p.j.) sur la pharmacocinétique du ropinirole (2 mg, 3 f.p.j.) a été étudié chez des patients des deux sexes atteints de la maladie de Parkinson (n = 12, âge moyen = 55 ans). La biodisponibilité générale du ropinirole augmentait considérablement en association avec la ciprofloxacine (ASC multipliée par 1,84). Chez les patients sous inhibiteurs du CYP1A2, comme la ciprofloxacine, on peut donc commencer le traitement par le ropinirole de la manière recommandée et augmenter la dose selon la réponse clinique. Cependant, si un inhibiteur connu du CYP1A2 est interrompu ou instauré en cours de traitement par le ropinirole, il faudra adapter la posologie du ropinirole.

Substrats du CYP1A2 : la théophylline

L'effet de la théophylline orale (300 mg, 2 f.p.j.) sur la pharmacocinétique du ropinirole (2 mg, 3 f.p.j.) a été étudié chez des patients des deux sexes atteints de la maladie de Parkinson (n = 12, âge moyen = 59 ans). La rapidité et l'étendue de la 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 du CYP1A2 puissent modifier significativement la pharmacocinétique du ropinirole, et vice versa.

Digoxine : L'effet du ropinirole (2 mg, 3 f.p.j.) sur la pharmacocinétique de la digoxine (0,125 à 0,25 mg, 1 f.p.j.) a été étudié chez des patients des deux sexes atteints de la maladie de Parkinson (n = 10, âge moyen = 72 ans). L'administration concomitante de ropinirole et de digoxine a causé, à l'état d'équilibre, une diminution de 10 % de l'ASC de la digoxine, bien que sa concentration plasmatique minimale moyenne n'ait pas changé. On ne connaît toutefois pas l'effet du ropinirole sur la pharmacocinétique de la digoxine lorsqu'il est administré aux doses recommandées les plus élevées.

Alcool : On ne dispose d'aucune donnée sur l'interaction possible entre le ropinirole et l'alcool. Il convient de mettre les patients en garde contre la consommation d'alcool durant la prise de ropinirole, comme avec tout médicament agissant sur le système nerveux central.

Effets du médicament sur le mode de vie

Performance psychomotrice

Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Accès de sommeil.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Insuffisance rénale : En présence d'atteinte rénale légère ou modérée, on peut augmenter graduellement la dose d'APO-ROPINIROLE de la manière recommandée et selon le résultat clinique. Le ropinirole n'a pas été étudié en présence d'insuffisance rénale grave, ni d'hémodialyse, et son administration n'est pas recommandée dans de tels cas.

Le traitement par APO-ROPINIROLE doit être instauré à raison de 0,25 mg trois fois par jour. L'augmentation de la dose doit se faire en fonction de la tolérance et de la réponse du patient. La dose maximale recommandée est de 18 mg/jour chez les patients soumis régulièrement à une dialyse. Il n'est pas nécessaire d'administrer des doses supplémentaires après une séance de dialyse.

APO-ROPINIROLE n'a pas fait l'objet d'étude chez des patients présentant une atteinte rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min sans dialyse à intervalles réguliers), et son administration n'est donc pas recommandée dans ces cas.

Insuffisance hépatique : APO-ROPINIROLE n'a pas fait l'objet d'étude chez des patients présentant une atteinte hépatique et son administration n'est donc pas recommandée dans ces cas.

Hormonothérapie de substitution : Chez les femmes qui suivent déjà une hormonothérapie substitutive, on peut augmenter graduellement la dose d'APO-ROPINIROLE de la manière recommandée et selon la réponse clinique. Toutefois, si l'hormonothérapie est interrompue ou instaurée en cours de traitement par APO-ROPINIROLE, il pourrait être nécessaire d'ajuster la posologie de ce dernier.

Posologie recommandée et modification posologique

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

La posologie initiale recommandée est de 0,25 mg trois fois par jour. On doit ensuite augmenter graduellement la posologie selon la réponse du patient, par paliers hebdomadaires de 0,25 mg, comme l'indique le tableau ci-dessous. Après la quatrième semaine, on peut augmenter la posologie quotidienne par paliers de 0,5 à 1 mg à intervalles hebdomadaires, jusqu'à réponse thérapeutique optimale. On recommande d'augmenter la posologie plus graduellement chez les patients à risque de présenter des symptômes orthostatiques.

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

Dans les essais cliniques, les effets favorables commençaient à se manifester à partir de 3 mg/jour. Les 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 du ropinirole en première intention pour la prise en charge de la maladie de Parkinson, la posologie quotidienne moyenne de ropinirole (d'après l'ensemble des données sur les cas observés) était de 10,1 mg à 6 mois (dose médiane = 9,0 mg), de 14,4 mg à 3 ans (dose médiane = 15,0 mg) et de 16,6 mg à 5 ans (dose médiane = 18,0 mg), qu'il y ait eu ajout de lévodopa ou non.

Quand APO-ROPINIROLE est administré en association avec la lévodopa, après observation d'un effet thérapeutique du ropinirole, on peut réduire graduellement la posologie de lévodopa en fonction de la tolérance du patient (voir ESSAIS CLINIQUES). Il peut être nécessaire de réduire la posologie de la lévodopa pour éviter une stimulation dopaminergique excessive.

L'arrêt du traitement par APO-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 d'APO-ROPINIROLE.

Dose manquée

On doit conseiller au patient qui oublie de prendre une dose d'APO-ROPINIROLE de prendre la dose suivante à l'heure habituelle. Il n'est pas nécessaire de compenser une dose oubliée et il ne faut pas doubler la dose. Si le traitement est interrompu pendant une journée ou plus, il faut envisager de recommencer une augmentation graduelle de la posologie (voir POSOLOGIE et ADMINISTRATION).

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

Signes et symptômes

On n'a signalé aucun cas de surdose intentionnelle de ropinirole dans les essais cliniques précédant la mise en marché. Au total, 27 sujets ont accidentellement absorbé une quantité de ropinirole supérieure à la dose prescrite, cette quantité dépassant 24 mg par jour dans 10 cas. La plus forte surdose signalée dans les essais cliniques avant la mise sur le marché atteignait 435 mg en sept jours (62,1 mg par jour). Parmi les patients ayant pris plus de 24 mg de ropinirole par jour, l'un présentait une légère dyskinésie buccofaciale et un autre souffrait de nausées intermittentes. Les autres symptômes signalés dans les cas de surdose accidentelle sont : agitation, dyskinésie accrue, 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 ropinirole soient liés à son action dopaminergique. Ces symptômes peuvent être atténués par un traitement approprié à l'aide d'antagonistes dopaminergiques comme des neuroleptiques ou le métoclopramide. On recommande des mesures générales de soutien. On doit soutenir les signes vitaux s'il y a lieu. En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison le plus proche.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le ropinirole est un agoniste dopaminergique, non dérivé de l'ergoline, qui stimule les récepteurs dopaminergiques postsynaptiques.

Des études *in vitro* ont montré que le ropinirole manifeste une forte affinité pour les 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 situés dans le noyau caudé et le putamen (SNC).

Puissant agoniste, *in vitro* et *in vivo*, le ropinirole rétablit la fonction motrice dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson. On a démontré que, chez les primates, le ropinirole fait 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 manifestent de forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₁. Le ropinirole manifeste également très peu d'affinité pour les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂, les récepteurs à benzodiazépines, les récepteurs GABA_A, muscariniques, et alpha-adrénergiques ou bêta-adrénergiques. Le ropinirole manifeste une légère affinité pour les récepteurs des opiacés, mais des études ont montré que sa faible activité opioïde était sans conséquence aux doses pharmacologiques *in vivo*.

Chez le rat, le ropinirole se lie plus fortement aux tissus contenant de la mélanine (tels que les tissus oculaires) qu'aux tissus non pigmentés; sa demi-vie tissulaire va de 16 à 20 jours. On ignore si le ropinirole s'accumule dans ces tissus avec le temps.

Pharmacodynamie

Chez des sujets sains normotendus, une dose orale unique de ropinirole, allant de 0,01 à 2,5 mg, n'a que peu ou pas d'effet sur la tension artérielle en décubitus, ni sur le pouls. À dose supérieure à 0,25 mg, on a rapporté des chutes de tension systolique et surtout de tension diastolique lors du passage à la position debout. Chez certains sujets, cette variation de tension a provoqué des symptômes orthostatiques, une bradycardie et, dans un cas, un arrêt sinusal transitoire au cours d'une syncope vagale importante. L'effet du ropinirole, en administration répétée ou à doses lentement croissantes, n'a pas été étudié chez des volontaires sains.

Il est probable que les symptômes orthostatiques provoqués par le ropinirole soient liés 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. Les signes et symptômes orthostatiques étaient souvent accompagnés de nausée.

Le ropinirole, administré à de jeunes volontaires sains de sexe masculin, ne manifestait aucun effet lié à la dose sur la forme ni sur le rythme des ondes à l'ECG.

À partir de la dose de 0,8 mg, le ropinirole abaissait la concentration sérique de prolactine chez des volontaires sains de sexe masculin.

Pharmacocinétique

Absorption, biodisponibilité et distribution

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

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

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

Dose unitaire (mg)	C_{max} (ng/ml)	C_{min} (ng/ml)	T_{max} * (h)	ASC₀₋₈ (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

La concentration plasmatique du ropinirole devrait atteindre l'équilibre en deux jours de traitement. Elle est en moyenne deux fois plus élevée, à la posologie recommandée de trois prises par jour, qu'après une seule prise par voie orale.

Un repas riche en matières grasses retardait l'absorption du ropinirole de 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 était, toutefois, peu modifiée. On peut donc prendre le ropinirole avec ou sans nourriture. Même si les aliments peuvent améliorer la tolérance digestive, les patients dont les symptômes fluctuent beaucoup pourraient avoir avantage à prendre leur dose du matin sans nourriture pour éviter de retarder le début de l'effet du ropinirole.

Selon les analyses de sous-groupes, la pharmacocinétique du ropinirole ne change pas sous l'influence de médicaments fréquemment administrés en concomitance, 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 la concentration sanguine du ropinirole et sa concentration plasmatique est de 1,2.

Biotransformation : Le ropinirole subit une importante biotransformation dans le foie. Le principal dérivé plasmatique est le N-despropylropinirole. D'après les valeurs d'ASC, la concentration plasmatique du métabolite est constamment supérieure à celle de la substance mère, ce qui semble indiquer que la transformation du ropinirole en N-despropylropinirole est non saturable. Le N-despropylropinirole manifeste moins d'affinité que le ropinirole pour les récepteurs humains D₂ clonés. Par ailleurs, le dérivé ne franchit pas la barrière hématoencéphalique; il est donc improbable qu'il contribue aux effets thérapeutiques du ropinirole. La concentration plasmatique du dérivé hydroxylé est faible, 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 contribue à l'activité du ropinirole aux doses thérapeutiques.

Selon les études *in vitro*, la principale isoenzyme du cytochrome P450 intervenant dans la biotransformation du ropinirole est le CYP1A2. Chez certains patients parkinsoniens, la ciprofloxacine, un inhibiteur du CYP1A2, augmentait significativement la biodisponibilité du ropinirole dans la circulation générale, alors que la théophylline, un substrat du CYP1A2, ne produisait pas cet effet (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Excrétion : Après administration de ropinirole marqué au carbone 14 par voie orale ou intraveineuse, on récupère, respectivement, environ 88 % et 90 % de la dose administrée. L'excrétion urinaire de ropinirole inchangé 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 %), dérivé formé à partir du N-despropylropinirole.

Populations et affections particulières

Personnes âgées : L'analyse des données pharmacocinétiques par sous-groupe révèle que la clairance du ropinirole, après administration orale, qui est de 62,1 L/h chez les patients de moins de 65 ans (n = 97), baisse à 45,5 L/h chez les patients 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 de 65 à 75 ans (41,7 L/h). Cependant, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés (65 ans ou plus).

Sexe : Selon l'analyse des données pharmacocinétiques par sous-groupes, la clairance après administration orale et le volume de distribution du ropinirole à l'état d'équilibre sont semblables chez l'homme (n = 99, âge moyen = 60 ans) et chez la femme en l'absence d'œstrogénothérapie (n = 56, âge moyen = 65 ans).

Hormonothérapie de substitution : Chez les femmes sous hormonothérapie au long cours par œstrogènes conjugués (n = 16, âge moyen = 63 ans), la clairance du ropinirole après administration orale diminuait en moyenne de 36 % par rapport à celle observée en l'absence d'hormonothérapie (n = 56, âge moyen = 65 ans). La demi-vie d'élimination terminale était, en moyenne, de 9,0 heures sous hormonothérapie et de 6,5 heures sans hormonothérapie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Insuffisance rénale et hépatique : L'analyse des données pharmacocinétiques du ropinirole par sous-groupes n'a pas fait ressortir de différence significative 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 chez les patients parkinsoniens présentant une atteinte rénale légère ou modérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le ropinirole n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) sans dialyse à intervalles réguliers ou chez ceux 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 souffrant d'insuffisance rénale au stade ultime soumis à une dialyse à intervalles réguliers, la clairance du ropinirole après administration orale diminuait d'environ 30 % et l'exposition au *N*-despropylropinirole, un dérivé inactif, était multipliée par 4,5. Bien qu'aucune toxicité apparente n'ait été décelée lors d'études toxicologiques, selon lesquelles l'exposition à ce métabolite était de plusieurs fois supérieures à l'exposition maximale chez l'humain, on ne dispose pas de données cliniques suffisantes sur l'exposition à long terme à de fortes doses de *N*-despropylropinirole. On ignore l'importance clinique de ces résultats. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, la dose maximale recommandée est limitée à 18 mg/jour (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Insuffisance rénale).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver les comprimés APO-ROPINIROLE à une température comprise entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Refermer le flacon après usage.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-ROPINIROLE à 0,25 mg : chaque comprimé blanc, de forme pentagonale, biconvexe, enrobé, portant l'inscription « ROP » gravée au-dessus de « .25 » d'un côté et « APO » de l'autre, contient 0,25 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate de ropinirole). Offert en flacons de 100 comprimés.

APO-ROPINIROLE à 0,5 mg : chaque comprimé jaune, de forme pentagonale, biconvexe, enrobé, portant l'inscription « ROP » gravée au-dessus de « .5 » d'un côté et « APO » de l'autre, contient 0,5 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate de ropinirole). Offert en flacons de 100 comprimés.

APO-ROPINIROLE à 1 mg : chaque comprimé vert, de forme pentagonale, biconvexe, enrobé, portant l'inscription « ROP » gravée au-dessus de « 1 » d'un côté et « APO » de l'autre, contient 1 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate de ropinirole). Offert en flacons de 100 comprimés.

APO-ROPINIROLE à 2 mg : chaque comprimé rose, de forme pentagonale, biconvexe, enrobé, portant l'inscription « ROP » gravée au-dessus de « 2 » d'un côté et « APO » de l'autre, contient 2 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate de ropinirole). Offert en flacons de 100 comprimés.

APO-ROPINIROLE à 3 mg : chaque comprimé violet, de forme pentagonale, biconvexe, enrobé, portant l'inscription « ROP » gravée au-dessus de « 3 » d'un côté et « APO » de l'autre, contient 3 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate de ropinirole). Offert en flacons de 100 comprimés.

APO-ROPINIROLE à 4 mg : chaque comprimé brun pâle, de forme pentagonale, biconvexe, enrobé, portant l'inscription « ROP » gravée au-dessus de « 4 » d'un côté et « APO » de l'autre, contient 4 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate de ropinirole). Offert en flacons de 100 comprimés.

APO-ROPINIROLE à 5 mg : chaque comprimé bleu, de forme pentagonale, biconvexe, enrobé, portant l'inscription « ROP » gravée au-dessus de « 5 » d'un côté et « APO » de l'autre, contient 5 mg de ropinirole (sous forme de chlorhydrate de ropinirole). Offert en flacons de 100 comprimés.

En plus de l'ingrédient actif, le chlorhydrate de ropinirole, chaque comprimé contient les ingrédients non médicinaux suivants : carmin (comprimé à 3 mg), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laque d'aluminium contenant de l'indigotine (comprimés à 1 mg, 3 mg et 5 mg), oxyde ferreux et ferrique (comprimé à 4 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 0,5 mg, 1 mg et 4 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 2 mg et 4 mg), polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

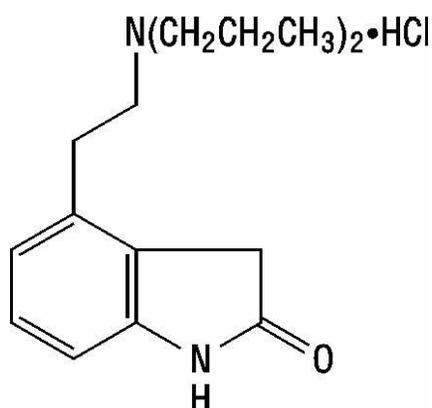
Dénomination internationale : chlorhydrate de ropinirole

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

Formule moléculaire et poids moléculaire $C_{16}H_{25}N_2OCl$

296,84 g/mol (260,38 g/mol sous forme de base libre)

Formule développée :



Description : Le chlorhydrate de ropinirole est une poudre allant du blanc au jaune pâle verdâtre.

Propriétés physicochimiques : Le point de fusion du chlorhydrate de ropinirole s'étend de 243 °C à 250 °C; sa solubilité dans l'eau est de 133 mg/ml. La constante de dissociation (pKa) du groupement amine tertiaire protoné est de 9,68 à 25 °C et celle du groupement indol-2-one est de 12,43 à 37 °C. Au pH de 8,4 et à 37 °C, le coefficient de partage, exprimé sous forme de log P, s'établit à +2,33 pour le partage entre le n-octanol/eau et à -0,07 pour le partage entre le cyclohexane/eau.

ESSAIS CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité comparative, randomisée, ouverte, croisée en deux phases et à dose unique, a été menée auprès de volontaires de sexe masculin, en bonne santé et à jeun. La vitesse et le degré d'absorption du chlorhydrate de ropinirole ont été mesurés et comparés après l'administration à 21 volontaires d'une dose orale unique (1 comprimé à 0,25 mg) soit d'APO-ROPINIROLE (chlorhydrate de ropinirole) soit de Requip® (chlorhydrate de ropinirole, GlaxoSmithKline Inc.). Les résultats obtenus à partir des données d'observation sont résumés au tableau suivant :

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparative				
Ropinirole				
(Dose unique de 0,25 mg : 1 comprimé à 0,25 mg)				
D'après les données d'observation / sujets à jeun				
Moyenne géométrique #				
Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Comprimés de chlorhydrate de ropinirole (Apotex inc.)	Comprimés Requip® (GlaxoSmithKline) [É.-U.]†	Rapport des moyennes géométriques (%) #	Intervalle de confiance à 90 % (%)#
ASC _t (pg·h/ml)	5 438,84 5 655,08 (31)	5 434,75 5 570,01 (24)	100,1	92,0 – 108,8
ASC _{inf} (pg·h/ml)	5 544,75 5 769,57 (31)	5 530,48 5 679,17 (25)	100,3	92,3 – 108,9
C _{max} (pg/ml)	842,85 879,23 (32)	756,44 784,40 (29)	111,4	101,9 – 121,9
T _{max} § (h)	1,76 (75)	1,36 (38)		
t _{1/2} § (h)	4,67 (20)	4,56 (14)		
§ Moyenne arithmétique seulement (CV en %).				
# Estimation par la méthode des moindres carrés.				
† Requip®, fabriqué par GlaxoSmithKline, a été acheté aux États-Unis.				

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

Des études cliniques multicentriques à double insu ont confirmé l'efficacité du ropinirole dans le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson. Ces essais ont porté soit sur des

patients ayant reçu peu ou pas de traitement dopaminergique, soit sur des patients dont la maladie n'était pas maîtrisée par un traitement par la lévodopa et un inhibiteur de la dopa-décarboxylase. Chez les patients à un stade précoce de la maladie, le ropinirole améliorait la fonction motrice (évaluée d'après la partie de l'échelle UPDRS [*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*] relative à la fonction motrice) et retardait la nécessité d'instaurer une dopathérapie. Chez les patients à un stade plus avancé de la maladie, le ropinirole réduisait la durée de la phase « off » (évaluée à partir de carnets où les patients inscrivait leurs phases « on » et « off »), et permettait de diminuer la posologie de lévodopa. La section suivante décrit certains essais au cours desquels on augmentait graduellement la posologie du ropinirole jusqu'à la dose maximale de 8 mg, 3 f.p.j. (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dans les essais cliniques où l'on augmentait la dose graduellement jusqu'à l'obtention de l'effet clinique optimal, la posologie quotidienne moyenne du ropinirole après 24 semaines de traitement était de 9,5 mg en première intention (n = 282) et de 13,5 mg en traitement d'association (n = 303).

Dans les essais cliniques déterminants, notamment ceux où la posologie augmentait graduellement jusqu'à la cible de 24 mg par jour, la posologie quotidienne moyenne du ropinirole atteinte en fin d'étude, après 6 mois, était de 10,7 mg en première intention (n = 458) et de 12,5 mg en traitement d'association (n = 456). Au bout d'une étude de 3 ans à double insu sur la maladie de Parkinson au stade précoce, la posologie moyenne du ropinirole chez les patients encore sous traitement (n = 102) était de 11,9 mg par jour, avec ou sans ajout de lévodopa. Dans une étude semblable de 5 ans, la posologie moyenne correspondante après 3 ans (n = 103) était de 14,4 mg et, après 5 ans (n = 85), de 16,6 mg par jour.

Plus de 50 % des patients participant aux essais cliniques avant la commercialisation (n = 1 599) ont reçu entre 6 et 15 mg de ropinirole par jour en première intention ou en traitement d'association. Moins de 22 % des patients ont reçu une dose quotidienne totale supérieure à 15 mg.

Au cours des essais cliniques, on augmentait la posologie du ropinirole jusqu'à optimisation de la réponse clinique et de la tolérance. L'analyse rétrospective révèle que si les femmes ont été exposées au ropinirole aussi longtemps que les hommes, elles avaient nécessité des doses moins élevées.

Traitement de première intention

Études contrôlées par placebo

Dans un essai clinique de six mois, randomisé, à double insu, contrôlé par placebo, les sujets traités par le ropinirole (n = 116) ont connu une amélioration de 24 % du score moteur UPDRS par rapport au départ, alors que sous placebo (n = 125) le score moteur s'est détérioré de 3 %, par rapport aux valeurs initiales. Sur l'échelle d'impression clinique globale (CGI, *Clinical Global Impression*), 33 % des sujets sous 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 sous ropinirole et chez 29 % des témoins sous placebo. Toutes les différences atteignaient le seuil de signification statistique.

Études contrôlées par 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 du ropinirole (n = 179), soit un traitement par l'association lévodopa-bensérazide (n = 89). Il était permis d'ajouter de la lévodopa (sans insu) au traitement si nécessaire. Les patients, qui se situaient entre les stades I et III de Hoehn et Yahr, étaient parkinsoniens depuis 2,5 ans en moyenne et leur âge moyen était de 63 ans.

Résultats intérimaires à 6 mois

La baisse du score moteur UPDRS par rapport au départ était plus marquée sous lévodopa que sous ropinirole. On retrouvait, toutefois, la même proportion de « répondeurs » (amélioration d'au moins 30 % du score UPDRS) sous lévodopa que sous ropinirole. Les scores à l'échelle CGI étaient similaires entre le ropinirole et la lévodopa dans l'atteinte légère (stades I et II de Hoehn et Yahr), mais la lévodopa était plus efficace chez les patients plus gravement atteints.

Conclusions de l'étude de cinq ans

Il faut mentionner les limites d'interprétation des données d'efficacité clinique relative des deux médicaments après six mois, étant donné la dégénérescence continue associée à la maladie de Parkinson, l'absence de groupe témoin sous placebo et l'absence de définition de critère d'efficacité (changement minimal cliniquement significatif) aux fins de l'analyse finale pour cette étude de cinq ans.

Innocuité

Dyskinésie : Cette étude de 5 ans a permis de démontrer qu'un traitement initial par le ropinirole (sans dopathérapie associée) réduit le risque d'apparition d'une dyskinésie (mouvements involontaires) par comparaison à un traitement initial par la lévodopa.

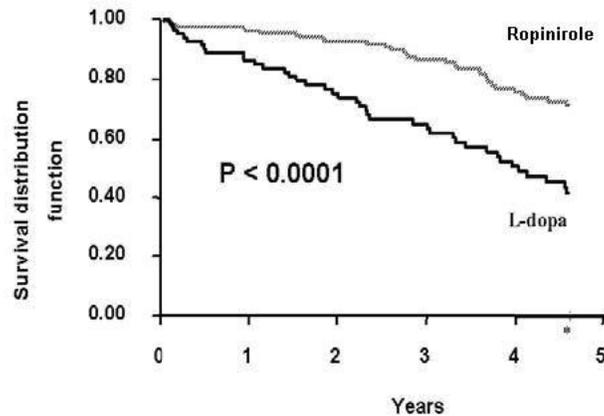
Le paramètre primaire d'évaluation de l'étude de 5 ans était la dyskinésie (définie à l'item 32 de la partie IV de l'échelle UPDRS – durée des mouvements anormaux) et tout autre effet indésirable du même type. On a constaté l'apparition d'une dyskinésie chez une proportion significativement plus faible de patients sous ropinirole (20 %, 36/177) que sous lévodopa (45 %, 40/88).

Cet écart s'élargit encore si l'on tient compte de l'apport complémentaire de lévodopa; pour des raisons méthodologiques, cette comparaison s'effectue le mieux par analyse de survie. La figure 1 (ci-après) présente les courbes de survie correspondant au délai d'apparition de la dyskinésie dans les deux groupes, avec ou sans ajout de lévodopa. L'axe vertical représente la proportion de patients exempts de dyskinésie à divers points de l'étude, 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 d'apparition de dyskinésie était 2,82 fois plus élevé chez les patients traités par la lévodopa que chez ceux traités par le ropinirole (risque relatif de 2,82).

La figure 2 (ci-après) présente les courbes de survie correspondant au délai d'apparition de dyskinésie avant ajout de lévodopa (tout patient, exempt de dyskinésie, ayant reçu un supplément de lévodopa était retiré de l'analyse lors de l'ajout de ce médicament). L'écart entre ces courbes de survie de sous-groupe était plus grand que celui entre les courbes de survie globale : le risque

de voir apparaître une dyskinésie avant ajout de dopathérapie était 7 fois plus élevé, dans le groupe traité par la lévodopa, que dans le groupe traité par le ropinirole (risque relatif de 7,00).

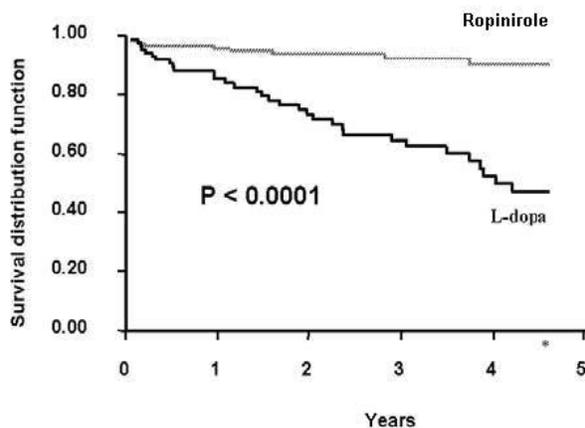
Figure 1 : Courbes de survie Kaplan-Meier : délai d'apparition d'une dyskinésie en fonction du temps, chez les patients ayant poursuivi l'étude



* Durée moyenne chez les sujets ayant terminé l'étude

Fonction répartition de la survie
1,00 0,80 0,60 0,40 0,20 0,00
ropinirole
 $p < 0,0001$
lévodopa
Années

Figure 2 : Courbes de survie Kaplan-Meier : délai d'apparition d'une dyskinésie (avant ajout de lévodopa) en fonction du temps, chez les patients ayant poursuivi l'étude



*Durée moyenne chez les sujets ayant terminé l'étude

Fonction répartition de la survie
ropinirole
 $p < 0,0001$
lévodopa
Années

Dystonie : La définition de la dystonie comprenait l'item 34 (dyskinésie douloureuse) et toute autre manifestation indésirable évoquant une dystonie (dont blépharospasme et torticolis). Une dystonie est apparue chez 48 patients sous ropinirole (27 %) et chez 42 patients sous lévodopa (49 %). Parmi les patients exempts de dyskinésie, 12 patients sous ropinirole sur 140 et 2 patients sous lévodopa sur 46 ont présenté une dystonie.

Remarques générales : Il n'existait aucune différence entre les deux groupes de traitement quant à la proportion de patients ayant terminé l'étude (47 % sous ropinirole p/r à 51 % sous lévodopa), ni quant au taux global d'abandon par suite de manifestation indésirable (27 % sous ropinirole p/r à 33 % sous lévodopa). Des patients traités par le ropinirole en association avec la sélégiline ont signalé une fréquence plus élevée d'hallucinations (23,5 %) que ceux ne prenant pas de sélégiline (12,2 %); cet effet n'était pas observé dans le sous-groupe traité par la lévodopa (fréquence des hallucinations avec sélégiline concomitante = 2,0; fréquence des hallucinations sans sélégiline = 8,0 %).

Efficacité

Tant dans le groupe traité par le ropinirole que dans celui traité par la lévodopa, on observait 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 du score AVQ (activités de la vie quotidienne, partie II de l'échelle UPDRS) montre une amélioration plus marquée et soutenue chez les patients traités par la lévodopa que chez ceux qui recevaient le ropinirole, par une marge d'environ 0,5 à 1,5 point. À la fin de l'étude, on notait une détérioration moyenne de $1,6 \pm 5,4$ points par rapport au départ chez les patients traités par le ropinirole, comparativement à une détérioration de $0,0 \pm 4,7$ points chez ceux qui recevaient la lévodopa. Cette différence n'était pas statistiquement significative.

Chez les patients sous ropinirole, on observait un effet de sous-population sur les scores AVQ : les patients sous ropinirole, dont l'atteinte était légère au départ (stades I à II de Hoehn et Yahr), répondaient significativement mieux que ceux dont l'atteinte était importante au départ (stades II.5 à III de Hoehn et Yahr). On ne constatait aucun effet de sous-population sur les scores AVQ sous lévodopa. Changement moyen des scores AVQ à la fin de l'étude par rapport au départ chez les patients sous ropinirole : atteinte légère = 0,18 p/r à atteinte importante = 3,61; sous lévodopa : atteinte légère = -0,18 p/r à atteinte importante = -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 4 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 : ropinirole = $-0,8 \pm 10,1$ p/r à lévodopa = $-4,8 \pm 8,3$).

En analyse en intention de traiter (IDT), on a ajouté de la lévodopa au traitement chez 51 % des patients sous ropinirole et chez 35 % de ceux sous dopathérapie. Dans le sous-groupe de patients ayant terminé l'étude, on avait ajouté de la lévodopa chez 66 % de ceux qui recevaient le

ropinirole alors qu'on l'avait fait chez 36 % de ceux qui recevaient la lévodopa.

Étude de trois ans

Dans une étude de 3 ans, multicentrique et à double insu, 355 patients ont été répartis au hasard pour recevoir soit du ropinirole (n = 168) soit un autre agoniste dopaminergique (n = 167). Il était permis d'ajouter sans insu 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 les limites d'interprétation des données d'efficacité clinique relative des deux médicaments, étant donné la dégénérescence continue associée à la maladie de Parkinson, l'absence de groupe témoin sous placebo et l'absence de définition de critère d'efficacité (changement minimal cliniquement significatif) aux fins de l'analyse finale pour cette étude de trois ans.

Innocuité

La dyskinésie comprenait les items 32 (durée des mouvements anormaux), 33 (incapacité) et 34 (dyskinésie douloureuse) de la partie IV de l'échelle UPDRS, et toute autre manifestation indésirable connexe. Au total, 8 % des patients traités par le ropinirole et 7 % des patients qui recevaient le médicament de référence avaient présenté une dyskinésie à la fin de l'étude (3 ans). On ne constatait aucune différence entre les groupes de traitement quant à la proportion de patients ayant terminé l'étude (61 % des patients traités par le ropinirole p/r à 67 % de ceux qui recevaient le médicament de référence) ni quant au taux global d'abandon motivé par une manifestation indésirable (20,2 % des patients traités par le ropinirole p/r à 19,8 % de ceux qui recevaient le médicament de référence).

Efficacité

Tant dans le groupe traité par le ropinirole que dans celui recevant l'agoniste dopaminergique de référence, on observait 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 au score AVQ (activités de 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, le score demeurait relativement stable dans le groupe traité par le ropinirole, contrairement à l'autre groupe : à la fin de l'étude, les patients traités par le ropinirole présentaient une amélioration statistiquement plus marquée que les patients recevant le médicament de référence (changement moyen par rapport au départ : $1,9 \pm 0,6$ et $0,4 \pm 0,6$, respectivement).

Pour l'ensemble des données sur les cas observés, le changement moyen du score moteur (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 traités par le ropinirole comparativement à $-4,1 \pm 10,6$ chez ceux qui recevaient le médicament de référence. Cette différence n'était pas statistiquement significative. Il n'existait aucune différence statistique entre les deux groupes de traitement quant à la proportion de « répondants »

(amélioration d'au moins 30 % selon l'échelle UPDRS) : ropinirole = 53 %; médicament de référence = 42,5 %). Une dopathérapie de secours a été administrée à 34 % des patients sous ropinirole et à 42 % des patients recevant le médicament de référence.

Traitement d'association

Un essai clinique de six mois, randomisé, à double insu, comparait le ropinirole (n = 94) à un placebo (n = 54) en association avec la lévodopa. Vingt-huit pour cent (28 %) des patients sous ropinirole et 11 % des témoins sous placebo ont atteint le principal paramètre d'efficacité (diminutions d'au moins 20 % de la posologie de lévodopa, et d'au moins 20 % du temps passé en phase « off »). Cette différence était statistiquement significative. La posologie quotidienne de lévodopa avait diminué de 19 % chez les patients sous ropinirole et de 2,8 % chez ceux qui recevaient le placebo.

Effet thérapeutique – Concentrations plasmatiques

La relation entre l'efficacité et la concentration plasmatique de ropinirole a été étudiée à partir de données pharmacocinétiques, provenant de 141 patients des deux sexes ayant participé à deux études prospectives.

En général, la concentration plasmatique moyenne de ropinirole à l'équilibre ($C_{\text{ÉQ}}$) était plus élevée chez les patients répondeurs que chez les non-répondeurs, bien qu'il ait existé de nombreux chevauchements dans l'étendue des $C_{\text{ÉQ}}$ entre les deux groupes. $C_{\text{ÉQ}}$ moyenne (\pm écart type) 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 manifeste une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques de la famille D₂ (comprenant les récepteurs D₂, D₃ et D₄), ce qui a été établi par des études de liaison à des radioligands, à partir de clones de récepteurs murins et humains.

	D ₂ Ki ¹ (nM)	D ₃ Ki ¹ (nM)	D ₄ Ki (nM)
Récepteurs humains clonés	1 380	69,1	1 130
Récepteurs de rat clonés	948	98,6	NÉ

N.É. = non évalués

Ki¹ = représente le site à forte affinité de liaison des récepteurs

L'activité du ropinirole à titre d'agoniste des récepteurs dopaminergiques D₁ est négligeable, comme l'indiquent sa faible capacité à se lier au récepteur D₁ ou à stimuler l'activité de l'adénylcyclase.

Le ropinirole ne manifeste pas de forte affinité pour divers récepteurs non dopaminergiques, notamment les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂, les récepteurs muscariniques cholinergiques, le GABA_A, les récepteurs alpha-adrénergiques et bêta-adrénergiques et les récepteurs à benzodiazépines périphériques. Le ropinirole manifeste une affinité modérée pour les récepteurs des opiacés du cervelet de cobaye marqués à la naloxone-³H, un antagoniste non

sélectif des récepteurs des opiacés. L'affinité du ropinirole pour les divers sous-types de récepteurs opiacés décroît selon l'ordre suivant : $\kappa > \mu > \sigma$.

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

Études comportementales sur les rongeurs et les primates

Les doses sont fondées sur le chlorhydrate. Le ropinirole a un effet biphasique, caractéristique des agonistes dopaminergiques à action centrale, sur l'activité locomotrice. À faible dose, il inhibe la locomotion spontanée alors qu'à forte dose, il stimule la locomotion. Chez la souris, des doses de 10 et de 100 mg/kg par voie intrapéritonéale provoquaient respectivement une inhibition et une stimulation. Chez le rat, le ropinirole déclenchait ces effets à dose considérablement plus faible : on observait une hypoactivité à 0,3 mg/kg et une hyperactivité à des doses allant de 1 à 30 mg/kg.

Chez la souris, le ropinirole à raison de 1 à 100 mg/kg provoquait des reniflements, lesquels n'évoluaient toutefois pas vers la stéréotypie complète. Chez le rat, le ropinirole provoquait un comportement stéréotypé. Toutefois, cette stéréotypie (observée à la dose efficace maximale de 3 mg/kg par voie sous-cutanée) n'atteignait pas l'intensité observée avec l'administration d'apomorphine.

Le ropinirole agissait également chez des animaux préalablement lésés par la 6-OHDA (hydroxydopamine). Chez la souris, le ropinirole administré par voie intrapéritonéale à raison de 0,01 à 100 mg/kg causait une asymétrie controlatérale, tandis que, chez le rat, le médicament administré par voie sous-cutanée à raison de 0,05 à 3,2 mg/kg provoquait une rotation controlatérale. Le dérivé hydroxyropinirole s'est révélé aussi puissant que la substance mère pour provoquer un comportement rotatoire, le *N*-despropylropinirole étant environ 100 fois moins puissant.

La neurotoxine 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) provoque, chez le ouistiti, une bradykinésie, une rigidité des membres et du tronc, et une immobilité du cou et de la tête, symptômes similaires à ceux de la maladie de Parkinson. Le ropinirole neutralisait les effets de la MPTP. Seuls quelques animaux répondaient à la dose-seuil de 0,05 mg/kg administrée par voie sous-cutanée. Cependant, à raison de 0,1 à 1,0 mg/kg, le ropinirole administré par voie sous-cutanée supprimait complètement le déficit moteur provoqué par la MPTP. À raison de 0,1 à 1,0 mg/kg, il provoquait également des vomissements proportionnels à la posologie.

On n'a constaté aucun signe d'apparition d'une tolérance aux effets du ropinirole sur le SNC après une administration répétée.

Effets cardiovasculaires

Le ropinirole provoquait une baisse de tension artérielle et un ralentissement de la fréquence cardiaque, proportionnels à la dose, chez le rat anesthésié. Chez le rat conscient spontanément hypertendu, une dose intraveineuse de 0,5, de 2,5 ou de 5,0 mg/kg abaissait la tension artérielle

de 11,5, de 24,5 ou de 28,0 mmHg, tandis qu'une dose orale de 10, 15, 20 ou 40 mg/kg l'abaissait de 4,0, 12, 19 ou 25 mmHg. La chute de tension artérielle était généralement accompagnée de bradycardie. L'hypotension provoquée par le ropinirole était 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. Lorsqu'on administre du ropinirole jusqu'à 14 jours durant à des rats spontanément hypertendus à raison de 10, 20 ou 40 mg/kg par jour, une tolérance à l'effet hypotensif du médicament se manifeste rapidement.

On a également constaté une baisse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque chez des chiens bâtards (10 mcg/kg/min par voie intraveineuse). Chez des chiens Beagle, une dose de 100 mcg/kg en bolus provoquait une baisse soutenue 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 raison de 0,1 mg/kg par voie intraveineuse provoquait une hypotension. Après une administration répétée de ropinirole (5 mg/kg par voie orale, 2 f.p.j. pendant jusqu'à 35 jours), une tolérance à l'effet hypotensif du médicament se manifestait à une dose intraveineuse de 0,1 mg, mais aussi à celui d'une dose intraveineuse dix fois plus élevée. Une tolérance croisée à l'effet cardiovasculaire de la bromocriptine est également apparue dans ce modèle.

TOXICOLOGIE

Essais toxicologiques à dose unique

Souris Swiss : La dose létale médiane était d'environ 657 mg/kg, par voie orale, et de 46 mg/kg par voie intraveineuse.

Rat Wistar : La dose létale médiane était d'environ 862 mg/kg, par voie orale, et de 66 mg/kg par voie intraveineuse.

Signes cliniques : Les signes cliniques, semblables chez les deux espèces, étaient caractéristiques d'une stimulation des récepteurs D₂ centraux et, à forte dose, d'une stimulation générale du SNC. Les signes cliniques, nettement liés à la dose, comprenaient hyperactivité, locomotion anormale, stéréotypie, tremblements, convulsions et, ultimement, mortalité.

Essais toxicologiques à doses répétées

Ces essais ont été réalisés sur la souris, le rat et le macaque de Buffon. Il était impossible d'utiliser le chien, les agonistes dopaminergiques étant fortement émétiques chez cette espèce.

Souris

On a effectué des essais de 7, 60 et 90 jours. Les observations cliniques, nettement liées à la dose, comprenaient : ptose, hyperactivité, vocalisation, agressivité, tremblements, convulsions, respiration rapide ou laborieuse et, dans certains cas, mortalité. Dans ces trois essais, la dose maximale sans effet était de 25 mg/kg.

Rat

Essai de 30 jours : La dose maximale sans effet était inférieure à 10 mg/kg. On observait une élévation de l'azotémie, de l'ALT et des phosphatases alcalines chez quelques animaux sous dose moyenne et forte. La nécropsie révélait une augmentation du poids relatif du foie, des glandes surrénales et des ovaires chez les femelles recevant la dose intermédiaire et élevée. Dans les glandes surrénales, la zone fasciculée et la zone réticulée avaient légèrement augmenté. Dans les ovaires, le nombre de corps jaunes avait augmenté. Dans le foie, les hépatocytes centrolobulaires présentaient, à forte dose (250 mg/kg) chez les deux sexes, un aspect « en verre dépoli » par suite de prolifération modérée du réticulum endoplasmique lisse.

Essai de 6 mois : La dose maximale sans effet était de 10 mg/kg. Quelques animaux recevant la dose intermédiaire et élevée présentaient une élévation de l'ALT et des phosphatases alcalines. Le ropinirole diminuait la prolactinémie, chez les deux sexes à toutes les doses. Chez la plupart des animaux, le taux était inférieur au seuil de détection; il est toutefois revenu dans les limites normales après une période de récupération de six semaines. Un certain nombre d'anomalies histologiques observées pourraient être liées à la baisse de la prolactinémie, notamment des modifications de l'hypophyse chez les mâles et, chez les femelles, des anomalies des ovaires, du vagin et des glandes mammaires ainsi qu'une hypertrophie des glandes corticosurrénales. À l'exception des modifications ovariennes, ces anomalies n'étaient plus présentes après la période de récupération de six semaines. On observait également les modifications suivantes : hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires chez certains des animaux recevant une forte dose (200 mg/kg/jour, abaissée à 125 mg/kg/jour le 57^e jour) et une hyperplasie épithéliale dans la vessie de trois animaux recevant la dose élevée. L'hyperplasie des cellules de Leydig, apparue durant les essais toxicologiques d'un an et dans les essais de cancérogenèse de deux ans, n'a pas été observée dans cette étude.

Essai d'un an : La mort, souvent précédée de convulsions, était plus fréquente dans le groupe recevant la dose élevée (100 mg/kg) que dans les autres groupes (5 et 50 mg/kg). La prise de poids diminuait chez les animaux des deux sexes recevant la dose intermédiaire et élevée, mais ce phénomène avait été précédé, chez les femelles, d'une prise de poids pendant le premier mois de l'étude. Malgré la baisse observée de la prise de poids, la consommation alimentaire augmentait chez les deux sexes, quoique de façon plus marquée chez les femelles. La prolactinémie diminuait nettement chez les mâles, mais pas chez les femelles. Le taux plasmatique d'œstrogènes et de progestérone augmentait, mais celui des œstrogènes plus que celui de la progestérone, d'où une augmentation absolue du rapport œstrogène/progestérone. L'azotémie augmentait légèrement. Le poids absolu des glandes surrénales augmentait aux doses intermédiaire et élevée chez les deux sexes, de même que le poids absolu du foie chez les femelles. L'examen histopathologique révélait les modifications suivantes, généralement apparues aux doses intermédiaire et élevée : érosion ou ulcération de la muqueuse glandulaire de l'estomac; altérations hépatocellulaires et hypertrophie centrolobulaire du foie; diminution de la fréquence des lésions hypophysaires prolifératives, à dose élevée chez les deux sexes; augmentation de la fréquence d'hyperplasie des cellules de Leydig dans les testicules. On notait également une augmentation de la fréquence d'hyperplasie endométriale ainsi que des modifications des ovaires et du vagin.

Macaques de Buffon

Essai de 30 jours : La dose maximale sans effet était de 5 mg/kg (dose élevée = 15 mg/kg). À faible dose, les animaux manifestaient : nervosité légère, claquements de lèvres et piloérection; à dose plus élevée, ils présentaient : ptose, sialorrhée, hyperactivité et automutilation. Les examens pathologiques, tant macroscopiques que microscopiques, ne révélèrent aucune lésion imputable au médicament.

Essai de 34 semaines : La dose maximale sans effet était de 15 mg/kg. La plus forte dose était, à l'origine, de 15 mg/kg. Aucun changement de comportement n'ayant été observé, on a augmenté la dose à 30 mg/kg, après 8 semaines, et continué le traitement 26 semaines de plus. Le gain de poids diminuait, chez certains mâles soumis à la dose élevée, mais pas chez les femelles. Le taux plasmatique d'ALT augmentait et la natrémie baissait, chez certains mâles soumis à la dose élevée. La prolactinémie diminuait. L'ophtalmoscopie ne révélait aucun changement oculaire. Le poids des glandes surrénales augmentait chez les mâles recevant les doses intermédiaire et élevée, de même que le poids du foie chez les femelles recevant la dose élevée. L'examen macroscopique et microscopique ne révélait aucune anomalie imputable au médicament. L'analyse toxicocinétique indiquait que le taux sérique du *N*-despropylropinirole était considérablement plus élevé que celui de la substance mère ou de l'hydroxyropinirole. On constatait une accumulation du *N*-despropylropinirole.

Essai d'un an : La dose maximale sans effet était de 5 mg/kg (dose élevée = 15 mg/kg). Les signes cliniques comprenaient locomotion stéréotypée et toilettage excessif, chez certains macaques recevant la dose élevée. La prise de poids diminuait, chez certains mâles soumis à la dose élevée, mais pas chez les femelles. Les examens ophtalmoscopiques ne révélèrent aucun changement oculaire. Le poids des glandes surrénales augmentait chez les deux sexes, à la dose élevée; le poids des testicules et des ovaires augmentait également. L'examen macroscopique et microscopique ne révélait aucune anomalie imputable au médicament. L'analyse toxicocinétique montrait que l'exposition de l'organisme au ropinirole et au *N*-despropylropinirole augmentait de façon non proportionnelle à la dose, ce qui révèle un effet de premier passage hépatique saturable. La concentration du *N*-despropylropinirole était considérablement plus élevée que celle du ropinirole.

Cancérogenèse

Souris

On a administré du ropinirole par gavage à des souris Charles River, à raison de 5, 15 ou 50 mg/kg par jour pendant 104 semaines. L'expérience comprenait deux groupes témoins. La mortalité était semblable dans tous les groupes. La prise de poids moyenne était plus faible chez les mâles soumis aux doses intermédiaire et élevée que chez les témoins; le poids des femelles demeurait inchangé. On observait alopecie et/ou amaigrissement du pelage, de manière proportionnelle à la dose, chez les femelles recevant le ropinirole. Le nombre de globules blancs des mâles soumis à la dose élevée avait diminué à la fin de l'étude.

L'examen histopathologique révélait une fréquence accrue de polypes bénins de l'endomètre chez les femelles soumises à la dose élevée.

Rat

Des rats Sprague-Dawley ont reçu du ropinirole par gavage à raison de 1,5, 15 ou 50 mg/kg par

jour pendant environ 23 mois. L'expérience comprenait deux groupes témoins. La mortalité était semblable dans tous les groupes. On notait une augmentation de fréquence de l'agressivité, de lésions des coussinets et d'alopécie chez les deux sexes, aux doses intermédiaire et élevée. La nécropsie révélait une fréquence accrue de distension de la vessie sous dose, par rapport au groupe témoin. 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 accroissement de la vacuolisation cytoplasmique chez les mâles; *ovaires* : fréquence réduite de quiescence ovarienne et d'hyperplasie sertoliforme, et fréquence accrue d'anomalies du corps jaune; *glandes mammaires* : fréquence réduite de fibroadénomes et d'adénocarcinomes à dose élevée; *foie* : fréquence accrue d'hypertrophie des hépatocytes centrolobulaires aux doses intermédiaire et élevée, mais fréquence réduite de vacuolisation et d'hyperplasie biliaire. Une atrophie de la rétine n'est apparue que chez les rats recevant le ropinirole, et non chez les témoins; sa fréquence était de 1,4 %, 1,4 % et 10 % chez les mâles et de 1,4 %, 2,9 % et 12,9 % chez les femelles, selon la posologie. On n'a pas observé de dégénérescence rétinienne chez des rats normaux (pigmentés) après 3 mois de traitement, ni chez des souris albinos dans le cadre d'une étude de deux ans portant sur la carcinogénèse, ni chez des singes ou des rats albinos dans le cadre d'études d'une durée d'un an.

Mutagenèse

Le ropinirole n'a provoqué aucune mutation génique ni atteinte chromosomique dans une série de tests de génotoxicité, notamment des tests de mutagenèse chez les bactéries (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*), un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains, un test *in vitro* sur culture de lymphomes de souris (cellules L5178Y) et un test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Études de reproduction

Rates gravides

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

Étude de fertilité chez le rat mâle

Les rats ont reçu le traitement pendant 107 jours, la dose maximale ayant été de 125 mg/kg par jour. À cette dose, des signes cliniques sont apparus, notamment tremblements, stéréotypie, convulsions et mortalité; leur taux de fécondation des femelles était légèrement abaissé (72 % contre 86 % dans le groupe témoin). À dose plus faible, on ne constatait aucun effet sur l'accouplement ni sur la fertilité.

Étude de fertilité chez le rat femelle

Chez la rate, la reproduction dépend de la prolactine du début de la gestation jusqu'à la fin de la

lactation. Dans des essais où des rates recevaient une dose légèrement active ou inactive du médicament (du jour de la fécondation au 8^e jour de gestation [5 mg/kg] et pendant la lactation [5, 10 ou 20 mg/kg]), le ropinirole n'avait aucun effet sur la performance d'accouplement, ni sur le taux de fertilité ou sur l'issue de la gestation. On constatait une diminution de la fertilité en fonction de la dose à > 10 mg/kg, sauf si la dose était abaissée. À raison de 50 mg/kg, le ropinirole abaissait nettement la prolactinémie et le taux de progestérone, empêchant ainsi la gestation ou provoquant un avortement.

Étude de tératogénèse chez le rat

On a administré du ropinirole à des rates 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 quotidienne, 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 du poids fœtal moyen dans les groupes recevant du 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 la 2^e ou la 3^e dose 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 foetales (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 raison de 0,1, de 1,0 ou de 10 mg/kg par jour à des rates Sprague-Dawley gravides, du 15^e jour de gestation jusqu'au sevrage. On n'a noté ni mortalité maternelle ni avortement. Même si le poids des rejetons de mères soumises à la forte dose était plus élevé, un ou deux jours après la naissance, que ceux des mères témoins, il a diminué par la suite et, le 14^e jour, ces rejetons pesaient 18 % de moins que les rats témoins. Le retard de croissance des rats était causé par l'hypoprolactinémie maternelle et une production de lait diminuée. Le réflexe de sursaut à la stimulation auditive et tactile des rejetons femelles était diminué (mais pas chez les mâles) à l'âge de 29 jours, aux doses de 1 et 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'équilibre, du ropinirole et de ses dérivés après administration orale de ropinirole à des souris, des rats et des macaques de Buffon, ainsi qu'à des patients parkinsoniens

Composé	Dose (mg/kg/jour)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	ASC (ng·h/ml) ^B
Ropinirole				
Humain	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	1 580 (2,8)*
Singe	15	184 (5,0)*	1-2	511 (0,9)*
SK&F 89124 (7-hydroxyropinirole)				
Humain	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-despropyloproprinirole)				
Humain	0,48 ^A	33,0	1-8	605
Rat	50	281 (8,5)*	3-4	1 320 (2,2)*
Singe	15	2 930 (88,8)*	1-2	11 500 (19,0)*

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

^A Les données chez l'humain correspondent à une dose quotidienne maximale de 24 mg administrée 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). La C_{max} et l'ASC chez l'humain ont été extrapolées à partir de données posologiques normalisées obtenues de 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 h, 8 h et jusqu'à 24 h chez la souris, le rat et le singe respectivement, et 24 h chez l'humain). La plus forte dose utilisée dans les études de cancérogenèse de deux ans chez la souris et le rat était de 50 mg/kg par jour administrés par voie orale. Dans l'essai de toxicologie d'un an chez le singe, la plus forte dose utilisée était de 15 mg/kg par jour administrés par voie orale.

Le SK&F 89124 était non détectable 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 rapports de l'exposition chez les animaux, par rapport à celle des patients parkinsoniens recevant 0,48 mg/kg par jour.

RÉFÉRENCES

Références précliniques

- 1) Freedman SB, Patel S, Marwood R, Emms F, Seabrook GR, Knowles MR et coll. 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 coll. (réd.), 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 coll. 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 Ettlin 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. *Int J Androl* 1978;1(Suppl 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 coll. 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, 1^e partie. *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 coll. 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 coll. 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, 2^e partie. *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, Muenter M, Klawans H, Hurtig H, Stern M et coll. 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 réd. PMSI Japon, 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) Monographie de produit – REQUIP® (chlorhydrate de ropinirole) à 0,25 mg, 1,0 mg, 2,0 mg et 5,0 mg de ropinirole. GlaxoSmithKline Inc. Date de révision : 4 avril 2017; numéro de contrôle : 202058.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr APO-ROPINIROLE

Comprimés de chlorhydrate de ropinirole USP

La présente notice constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation d'APO-ROPINIROLE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs.

Veillez lire ces renseignements avant de commencer à prendre votre médicament. Gardez cette notice 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 APO-ROPINIROLE, veuillez lire ces renseignements avant de lui donner le premier comprimé.

La présente notice n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-ROPINIROLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

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

APO-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.

Effets de ce médicament :

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

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

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

Ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de ropinirole

Ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non médicinaux sont les suivants : carmin (comprimé à 3 mg), cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laque d'aluminium contenant de l'indigotine (comprimés à 1 mg, 3 mg et 5 mg), oxyde ferreux et ferrique (comprimé à 4 mg), oxyde de fer jaune (comprimés à 0,5 mg, 1 mg et 4 mg), oxyde de fer rouge (comprimés à 2 mg et 4 mg), polyéthylèneglycol et stéarate de magnésium.

Formes pharmaceutiques offertes :

APO-ROPINIROLE se présente en comprimés dosés à 0,25 mg (blancs), 0,5 mg (jaunes), 1,0 mg (verts), 2,0 mg (rose), 3,0 mg (violets), 4,0 mg (brun pâle) et 5,0 mg (bleus).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez noter qu'un accès de sommeil peut survenir sans signes précurseurs pendant que vous prenez APO-ROPINIROLE. Vous devriez éviter de faire fonctionner des appareils dangereux ou de vous adonner à des activités exigeant de la vigilance, 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 de la même famille.

Ce qu'il faut savoir avant de prendre APO-ROPINIROLE :

Des études menées chez des personnes atteintes de la maladie de Parkinson ont révélé qu'elles peuvent courir un risque plus élevé qu'un mélanome, forme de cancer de la peau, se manifeste, comparativement à celles 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. APO-ROPINIROLE est l'un des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson; par conséquent, les patients traités par APO-ROPINIROLE devraient périodiquement subir des examens de la peau.

Chute de tension artérielle

Pendant votre traitement par APO-ROPINIROLE, vous pourriez avoir une chute de tension artérielle (chute de pression) qui pourrait vous causer des étourdissements ou provoquer un évanouissement, surtout au moment de vous lever si vous étiez assis(e) ou couché(e).

Trouble neurologique

On a signalé, au moment de changer de traitement, de réduire la dose du traitement ou de cesser le traitement, des symptômes ressemblant à un trouble neurologique (syndrome malin des neuroleptiques) caractérisé par la stupeur, la raideur musculaire et des mouvements involontaires et instables.

Prise d'APO-ROPINIROLE en même temps que la L-dopa

APO-ROPINIROLE peut amplifier les effets secondaires de la L-dopa (aussi appelée lévodopa) et peut provoquer ou aggraver des mouvements saccadés et incontrôlables (dyskinésie). Si vous remarquez ces effets, consultez votre médecin, car celui-ci pourrait devoir modifier la posologie de vos médicaments.

Troubles oculaires

Si vous êtes atteints d'albinisme (absence de pigmentation de la peau ou des cheveux), vous pourriez courir un risque plus élevé que les personnes pigmentées de présenter un trouble oculaire pendant votre traitement par APO-ROPINIROLE. Vous devez donc prendre APO-ROPINIROLE sous la surveillance d'un ophtalmologiste (un médecin spécialiste des yeux).

Hallucinations

Pendant votre traitement par APO-ROPINIROLE, vous pourriez avoir des hallucinations, comme le fait d'entendre des voix ou d'avoir des visions qui ne sont pas réelles.

Troubles psychiatriques

On a signalé des symptômes d'impulsivité, notamment des comportements compulsifs tels que pulsion à s'adonner à des jeux de hasard, hypersexualité, achats compulsifs ou hyperphagie (consommation excessive de nourriture), ainsi que des comportements agressifs chez des patients qui prenaient APO-ROPINIROLE.

Pour obtenir le meilleur traitement possible, avant de prendre APO-ROPINIROLE, avisez votre médecin si :

- vous avez un quelconque problème de santé, particulièrement des troubles du cœur, du foie ou des reins;
- vous avez déjà pris APO-ROPINIROLE et que vous ne vous êtes pas senti bien;
- vous faites des allergies ou des réactions aux aliments ou aux médicaments;
- vous êtes enceinte, ou pensez que vous pourriez l'être, ou si vous allaitez. Vous ne devriez pas prendre APO-ROPINIROLE pendant la grossesse ou l'allaitement;
- vous prenez tout autre médicament (prescrit ou

en vente libre);

- vous avez manifesté des pulsions ou des comportements inhabituels (pratique excessive du jeu ou comportements sexuels excessifs). (Consultez la rubrique EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE)

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

APO-ROPINIROLE pourrait modifier les effets de certains médicaments, ou ces derniers pourraient modifier l'efficacité d'APO-ROPINIROLE. Ne prenez pas d'autres médicaments (y compris les produits à base d'herbes médicinales) en vente libre. Mentionnez à tout autre médecin, dentiste ou pharmacien que vous consultez que vous prenez APO-ROPINIROLE.

Interactions avec des médicaments

Les médicaments qui peuvent interagir avec APO-ROPINIROLE comprennent :

- un médicament nommé théophylline, utilisé dans les cas de difficultés respiratoires
- un antibiotique nommé ciprofloxacine
- toute hormonothérapie substitutive
- tout autre agoniste dopaminergique, p. ex. la lévodopa : APO-ROPINIROLE peut amplifier certains 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

Effet du médicament sur le mode de vie

- APO-ROPINIROLE peut avoir nuire à votre capacité à rester alerte pendant que vous êtes à vos activités quotidiennes habituelles. Vous devez vous abstenir, entre autres, de conduire un véhicule ou de vous adonner à des tâches physiques ou à l'utilisation de machines dangereuses jusqu'à ce que vous connaissiez les effets d'APO-ROPINIROLE sur vous.
- APO-ROPINIROLE peut entraîner de la somnolence. Vous devez donc consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous avez l'intention de 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

Posologie usuelle :

Vous devez suivre les directives de votre médecin et prendre votre médicament à la dose prescrite, selon l'horaire prescrit. 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 APO-ROPINIROLE, le médecin augmentera graduellement la dose à prendre.

Le médecin peut modifier le nombre de comprimés que vous prenez. Habituellement, il vous dira de prendre APO-ROPINIROLE trois fois par jour. Vous ne devez pas modifier la dose ni interrompre le traitement par APO-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 adapte la dose de ces médicaments pendant le traitement par APO-ROPINIROLE.

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

Vous devez continuer à prendre APO-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 cas de surdose, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé le service des urgences de l'hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas 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 APO-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 d'APO-ROPINIROLE à l'heure habituelle. Si vous oubliez de prendre APO-ROPINIROLE pendant plus que quelques jours, consultez votre médecin pour savoir comment recommencer à prendre APO-ROPINIROLE.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, APO-ROPINIROLE peut entraîner des effets secondaires. Mais il est probable que vous n'en ressentiez aucun. Chez la plupart des personnes, les effets secondaires sont le plus souvent temporaires et sans gravité. Cependant, certains peuvent être graves. Si vous manifestez ces effets secondaires ou d'autres effets, consultez votre médecin. Certains des effets secondaires les plus courants d'APO-ROPINIROLE en comprimés sont les suivants :

- malaise ou sensation d'être malade
- maux d'estomac
- étourdissement ou sensation de vertige
- somnolence
- céphalées
- enflure au niveau des jambes
- sensation de fatigue
- infection virale
- sensation de plénitude et de ballonnement ou brûlures d'estomac

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
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	Dyskinésie (mouvements incontrôlables) Somnolence		√	
Fréquent	Hallucinations, confusion		√	
Peu fréquent	Confusion marquée, idées irrationnelles ou sentiment d'irrationalité, suspicion, autres réactions psychotiques, impulsivité (symptômes tels que libido accrue, pulsion pour le jeu, les achats ou la consommation de nourriture, comportement agressif)		√	
Très rare	Réactions allergiques, symptômes tels qu'enflures et rougeurs de la peau qui démangent, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée ou démangeaisons intenses)			√
	Somnolence		√	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

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	
extrême, endormissement soudain			

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

L'étiquette du flacon porte la date de péremption du médicament. Ne prenez pas ce médicament après cette date.

Ranger les comprimés dans leur emballage d'origine, dans un endroit sec à l'abri de la lumière et de l'humidité. Conserver le médicament à température ambiante comprise entre 15 °C et 30 °C. Bien refermer le contenant après chaque utilisation.

Garder hors de portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) 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

Pour obtenir de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec votre médecin, votre pharmacien, ou un autre professionnel de la santé.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex, au :

1-800-667-4708

On peut également se procurer la présente notice au :
<http://www.apotex.com/ca/fr/products>

Cette notice a été rédigée par Apotex inc. Toronto
(Ontario) M9L 1T9

Dernière révision : 4 octobre 2017