

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pramipexol Teva 0,26 mg, comprimés à libération prolongée  
Pramipexol Teva 1,05 mg, comprimés à libération prolongée  
Pramipexol Teva 2,1 mg, comprimés à libération prolongée  
Pramipexol Teva 3,15 mg, comprimés à libération prolongée

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

#### Pramipexol Teva 0,26 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,375 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalent à 0,26 mg de pramipexole.

#### Pramipexol Teva 1,05 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalent à 1,05 mg de pramipexole.

#### Pramipexol Teva 2,1 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 3 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalent à 2,1 mg de pramipexole.

#### Pramipexol Teva 3,15 mg, comprimés à libération prolongée

Chaque comprimé à libération prolongée contient 4,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalent à 3,15 mg de pramipexole.

*NB* : Dans la littérature, les doses de pramipexole sont toujours exprimées par rapport à la forme salifiée. Dans ce texte, les doses seront exprimées à la fois pour la forme base et la forme sel (entre parenthèses).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée

#### Pramipexol Teva 0,26 mg comprimés à libération prolongée:

Les comprimés ronds de 9 mm de diamètre sont blancs ou presque blancs, ont une surface plane avec des bords biseautés et portent la mention « 026 » gravée sur une face.

#### Pramipexol Teva 1,05 mg comprimés à libération prolongée :

Les comprimés ronds de 10 mm de diamètre sont blancs ou presque blancs, biconvexes et portent la mention « 105 » gravée sur une face.

#### Pramipexol Teva 2,1 mg comprimés à libération prolongée :

Les comprimés ronds de 10 mm de diamètre sont blancs ou presque blancs, biconvexes et portent la mention « 210 » gravée sur une face.

Pramipexol Teva 3,15 mg comprimés à libération prolongée :

Les comprimés ronds de 11 mm de diamètre sont blancs ou presque blancs, ont une surface plane avec des bords biseautés et portent la mention « 315 » gravée sur une face.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

Pramipexole est indiqué chez l'adulte pour le traitement des symptômes et signes de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, quand, lorsqu'au cours de l'évolution de la maladie au stade avancé, l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « on-off »).

##### 4.2. Posologie et mode d'administration

###### Posologie

Pramipexol Teva, comprimé à libération prolongée est une formulation orale de pramipexole qui doit être administrée en une seule prise par jour.

###### Traitement initial

La dose quotidienne doit être augmentée progressivement. Le traitement doit commencer à la dose de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour, elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. A condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables, la dose sera ajustée jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal.

<b>Schéma d'adaptation posologique de Pramipexol Teva, comprimé à libération prolongée</b>		
<b>Semaine</b>	<b>Dose/jour (mg de base)</b>	<b>Dose/jour (mg de sel)</b>
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,52 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,15 mg de forme base (4,5 mg de forme sel) par jour. Cependant, il est à noter que l'incidence des cas de somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,05 mg/jour de la forme base (1,5 mg/jour de la forme sel) (voir rubrique 4.8).

Chez les patients déjà traités par Pramipexole comprimé, un relais du traitement à Pramipexol Teva, comprimé à libération prolongée peut être effectué du jour au lendemain, à la même dose quotidienne. Après avoir remplacé Pramipexole comprimé par Pramipexol Teva, comprimé à libération prolongée, la dose peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique du patient (voir rubrique 5.1).

###### Traitement d'entretien

La posologie individuelle de pramipexole doit être comprise entre 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) et au maximum 3,15 mg de la forme base (4,5 mg de la forme sel) par jour. Pendant la phase d'adaptation de dose, au cours d'études pivot, il a été montré que l'efficacité thérapeutique apparaissait à une dose journalière de 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses doivent être réalisées en fonction de la réponse clinique et de la survenue d'effets

indésirables. Au cours des essais cliniques, 5 % des patients environ ont été traités à des doses quotidiennes inférieures à 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel) par jour peuvent être nécessaires chez des patients lorsqu'une réduction de la dose de lévodopa est envisagée. Il est recommandé de réduire la dose de lévodopa pendant la phase d'adaptation de la dose de Pramipexol Teva et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (voir rubrique 4.5).

#### Oubli de dose

Si la prise d'une dose est oubliée, cette dose de Pramipexol Teva, comprimé à libération prolongée doit être prise dans les 12 heures qui suivent l'heure qui était prévue normalement. Au-delà de 12 heures, la dose oubliée ne doit plus être prise et la dose suivante doit être prise le lendemain à l'heure habituelle.

#### Arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques ou un syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques. L'arrêt du traitement par pramipexole doit être progressif avec décroissance des doses de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour jusqu'à la dose de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour. La dose doit ensuite être diminuée de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour (voir rubrique 4.4). La survenue d'un syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques peut néanmoins se produire malgré la diminution progressive, et une augmentation temporaire de la dose peut s'avérer nécessaire avant de réduire à nouveau progressivement la dose (voir rubrique 4.4).

#### Insuffisance rénale

L'élimination du pramipexole étant dépendante de la fonction rénale, le schéma posologique recommandé en début de traitement est le suivant :

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses ne sont nécessaires.

Chez les patients dont la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/min, le traitement doit être débuté à la dose de 0,26 mg de Pramipexol Teva, comprimé à libération prolongée, un jour sur deux. Des précautions doivent être prises et une évaluation attentive de la réponse thérapeutique et de la tolérance doit être effectuée, au bout d'une semaine, avant de passer à une prise par jour. Si une augmentation supplémentaire des doses est nécessaire, les doses doivent être augmentées de 0,26 mg de pramipexole de forme base par palier d'une semaine jusqu'à une dose maximale de 1,57 mg de pramipexole de forme base (2,25 mg de la forme sel) par jour.

Le traitement par Pramipexol Teva, comprimé à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, dans la mesure où aucune donnée n'est disponible dans cette population de patients. L'utilisation de Pramipexol Teva, comprimé doit être envisagée.

Si la fonction rénale diminue au cours du traitement d'entretien, les recommandations ci-dessus doivent être suivies.

#### Insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatique ne nécessite pas en principe de diminution de la posologie, puisqu'environ 90 % du principe actif est éliminé par voie rénale. Toutefois, l'influence potentielle d'une insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du Pramipexol Teva n'a pas été évaluée.

#### Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Pramipexol Teva chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de Pramipexol Teva, comprimé à libération prolongée dans la maladie de Parkinson pour une population pédiatrique n'est pas pertinente.

### **Mode d'administration**

Les comprimés sont à avaler entiers avec de l'eau, et ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, et doivent être administrés chaque jour vers la même heure.

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Il est recommandé de réduire la dose selon le schéma décrit à la rubrique 4.2 en cas d'utilisation de pramipexole chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisant rénaux.

#### Hallucinations

Les hallucinations sont un effet indésirable connu du traitement par les agonistes dopaminergiques et la lévodopa. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue d'hallucinations (le plus souvent visuelles).

#### Dyskinésies

A un stade avancé de la maladie de Parkinson, en association à la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase initiale de traitement par pramipexole. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

#### Dystonie

Une dystonie axiale incluant un antécolis, une camptocormie et un pleurothotonus (syndrome de la Tour de Pise), a été occasionnellement signalée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, après l'instauration du traitement par pramipexole ou une augmentation croissante de la dose. Même si la dystonie peut être un symptôme de la maladie de Parkinson, les symptômes de ces patients se sont améliorés après l'arrêt du traitement par pramipexole ou une réduction de la dose. Si une dystonie apparaît, le traitement dopaminergique doit faire l'objet d'une réévaluation et un ajustement de la dose de pramipexole doit être envisagé.

#### Accès de sommeil d'apparition soudaine et somnolence

L'administration de pramipexole a été associée à des cas de somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine, en particulier chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Des accès de sommeil d'apparition soudaine, survenant au cours des activités quotidiennes, parfois sans prodromes ou signes d'alarme, ont été rapportés peu fréquemment. Les patients traités par pramipexole doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines au cours du traitement par pramipexole. De plus, une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être envisagées. En raison de possibles effets additifs, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution en cas d'association avec d'autres médicaments sédatifs ou l'alcool (voir rubriques 4.5, 4.7 et 4.8).

#### Troubles du contrôle des impulsions

Les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et les compulsions alimentaires chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, dont pramipexole. Une réduction de dosage / un arrêt progressif doit être envisagé(e) en cas de survenue de tels symptômes.

#### Manie et délire

Les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de manie et de délire. Les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue de manie et de délire chez les patients traités par pramipexole. Une réduction de dosage / un arrêt progressif doit être envisagé(e) en cas de survenue de tels symptômes.

#### Patients présentant des troubles psychotiques

Les patients présentant des troubles psychotiques ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque encouru. L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée (voir rubrique 4.5).

#### Surveillance ophtalmologique

Une surveillance ophtalmologique est recommandée à intervalles réguliers ou lorsque des troubles de la vision apparaissent.

#### Troubles cardiovasculaires sévères

En cas de troubles cardiovasculaires sévères, une attention particulière s'impose. Il est recommandé de contrôler la pression artérielle, en particulier au début du traitement, compte tenu du risque d'hypotension orthostatique associé au traitement dopaminergique.

#### Syndrome malin des neuroleptiques

Des symptômes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés lors de l'arrêt brutal d'autres traitements dopaminergiques (voir rubrique 4.2).

#### Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques (SSAD)

Des cas de SSAD ont été rapportés avec des agonistes dopaminergiques, dont le pramipexole (voir rubrique 4.8). Pour arrêter le traitement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, le pramipexole doit être diminué progressivement (voir rubrique 4.2). Des données limitées suggèrent que les patients présentant des troubles du contrôle des impulsions ou recevant une dose journalière élevée et/ou des doses cumulées élevées d'agonistes dopaminergiques sont davantage exposés au risque de SSAD. Les symptômes de sevrage ne répondent pas à la lévodopa et peuvent inclure : apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs. Les patients doivent être informés du risque de survenue de symptômes de sevrage avant de réduire progressivement la dose de pramipexole et d'arrêter le traitement. Une surveillance étroite doit être mise en place pendant cette période. En cas de symptômes de sevrage sévères et/ou persistants, la reprise temporaire du traitement par pramipexole à la dose efficace la plus faible peut être envisagée.

#### Résidus dans les selles

Certains patients ont signalé la présence de résidus dans les fèces pouvant ressembler à des comprimés à libération prolongée de Pramipexol Teva intacts. Si les patients rapportent ce type d'observation, le médecin doit réévaluer leur réponse au traitement.

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Liaison aux protéines plasmatiques

Le taux de liaison du pramipexole aux protéines plasmatiques est très faible (< 20 %) et sa biotransformation est peu importante chez l'homme. Le risque d'interaction avec d'autres médicaments liés aux protéines plasmatiques ou éliminés par biotransformation est donc faible. Les médicaments anticholinergiques étant principalement éliminés par biotransformation, les interactions avec ce type de molécules sont peu probables bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'une étude spécifique. Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec la sélégiline et la lévodopa.

#### Inhibiteurs/compétiteurs de la voie d'élimination rénale active

La cimétidine réduit la clairance rénale du pramipexole d'environ 34 %, probablement par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale active des produits cationiques. Par conséquent, les produits inhibant cette voie d'élimination rénale, ou éliminés par cette voie, tels que la cimétidine, l'amantadine, la mexilétine, la zidovudine, le cisplatine, la quinine et le procaïnamide peuvent interagir avec le pramipexole et entraîner une réduction de la clairance du pramipexole. En cas d'association avec l'un de ces produits, il est recommandé de réduire la dose de pramipexole.

#### Association à la lévodopa

Lorsque pramipexole est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de pramipexole il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa sans modifier la posologie des autres antiparkinsoniens (voir rubriques 4.4, 4.7 et 4.8).

En raison de possibles effets additifs, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution en association avec d'autres médicaments sédatifs ou l'alcool (voir rubriques 4.4, 4.7 et 4.8).

#### Médicaments antipsychotiques

L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée (voir rubrique 4.4) par exemple si des effets antagonistes peuvent être attendus.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### Grossesse

L'effet du traitement sur la grossesse et l'allaitement n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Les études menées chez des rats et des lapins n'ont pas montré d'effets tératogènes, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). Pramipexole ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue, c'est à dire si le bénéfice potentiel est jugé supérieur au risque pour le fœtus.

#### Allaitement

Le pramipexole inhibant la sécrétion de prolactine dans l'espèce humaine, il faut s'attendre à une inhibition de la lactation. Le passage de pramipexole dans le lait maternel n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Chez la rate, la concentration du principe actif marqué s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma. En l'absence de données chez l'homme, il faut éviter d'utiliser pramipexole en cas d'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

#### Fertilité

Aucune étude sur l'effet du pramipexole sur la fertilité chez l'homme n'a été conduite. Dans les études chez l'animal, le pramipexole a affecté les cycles œstraux et réduit la fertilité des femelles comme cela est attendu avec un agoniste dopaminergique. Cependant, ces études n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité des mâles.

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

Pramipexole peut avoir une influence majeure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Le traitement par pramipexole peut provoquer des hallucinations ou une somnolence.

Les patients traités avec Pramipexol Teva qui sont sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être prévenus qu'ils devront s'abstenir de conduire ou d'effectuer des activités qui pourraient les exposer ou exposer des tiers à des risques graves ou mortels en cas d'altération de leur vigilance (par exemple l'utilisation de machines) et ce, jusqu'à l'arrêt de ces symptômes (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

#### **4.8. Effets indésirables**

L'analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1 778 patients atteints de la maladie de Parkinson sous pramipexole et 1 297 patients sous placebo, a montré que les effets indésirables ont été fréquemment rapportés dans les deux groupes. Pour 67 % des patients traités par pramipexole et 54 % des patients sous placebo, il a été rapporté au moins un effet indésirable.

La majorité des effets indésirables se manifestent généralement en début de traitement et la plupart d'entre eux tendent à disparaître même lorsque le traitement est poursuivi.

Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence (nombre attendu de patients qui présenteront l'effet indésirable), en utilisant la classification suivante : très fréquents ( $\geq 1/10$ ) ; fréquents ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquents ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rares ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 5\%$ ) chez les patients atteints de maladie de Parkinson et dont la fréquence a été plus élevée sous pramipexole que sous placebo sont : nausées, dyskinésies, hypotension, étourdissements, somnolence, insomnie, constipation, hallucinations, céphalées et fatigue. L'incidence de la somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,5 mg de forme sel par jour (voir rubrique 4.2). L'effet indésirable le plus fréquent en association avec la lévodopa est la dyskinésie. Une hypotension peut survenir au début du traitement, en particulier quand la dose de pramipexole est augmentée trop rapidement.

Système corporel	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100 to < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 to < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 to < 1/1 000)	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			pneumonie		
Affections endocriniennes			sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique <sup>1</sup>		
Affections psychiatriques		insomnie hallucinations rêves anormaux confusion symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs	achats compulsifs jeu pathologique agitation hypersexualité idées délirantes trouble de la libido paranoïa délire consommation excessive de nourriture <sup>1</sup> hyperphagie <sup>1</sup>	manie	
Affections du système nerveux	somnolence sensation vertigineuse dyskinésie	céphalée	accès de sommeil d'apparition brutale amnésie hyperkinésie syncope		
Affections oculaires		altération de la vision notamment diplopie vision trouble acuité visuelle diminuée			
Affections cardiaques			insuffisance cardiaque <sup>1</sup>		
Affections vasculaires		hypotension			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			dyspnée hoquet		
Affections gastrointestinales	nausées	constipation vomissements			
Affections de la peau et du tissu souscutané			hypersensibilité prurit rash		
Affections des organes de reproduction et du sein				érection pénienne spontanée	

Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue œdème périphérique			syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs
Investigations		perte de poids y compris diminution de l'appétit	prise de poids		

<sup>1</sup> Cet effet indésirable a été observé au cours de l'expérience acquise après la commercialisation. Avec un intervalle de confiance de 95 %, la catégorie de fréquence n'est pas supérieure à peu fréquent, mais peut être inférieure. Une estimation précise de la fréquence n'est pas possible car cet effet indésirable n'apparaît pas dans la base de données des essais cliniques incluant 2 762 patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par le pramipexole.

### Description de certains effets indésirables

#### Somnolence

L'administration de pramipexole est fréquemment associée à des cas de somnolence et plus rarement à une somnolence diurne marquée et à des accès de sommeil d'apparition soudaine (voir également rubrique 4.4).

#### Troubles de la libido

L'administration de pramipexole est peu fréquemment associée à des troubles de la libido (augmentation ou diminution).

#### Troubles du contrôle des impulsions

Le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et les compulsions alimentaires peuvent apparaître chez les patients traités par les agonistes dopaminergiques dont Pramipexol Teva (voir rubrique 4.4).

Lors d'une étude transversale, rétrospective et cas-témoins incluant 3 090 patients souffrant de la Maladie de Parkinson, 13,6 % de l'ensemble des patients qui ont reçu un traitement dopaminergique ou un traitement non-dopaminergique ont présenté des symptômes de troubles du contrôle des impulsions au cours des six derniers mois. Les manifestations observées comprenaient le jeu pathologique, les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et le comportement sexuel compulsif (hypersexualité). Les facteurs de risque indépendants possibles des troubles du contrôle des impulsions comprenaient les traitements dopaminergiques et les doses élevées de traitement dopaminergique, un âge ≤ 65 ans, ne pas être marié et les antécédents familiaux rapportés de comportements de jeu.

#### Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques

Des effets indésirables non moteurs peuvent apparaître lorsque l'on diminue progressivement la dose ou que l'on arrête les agonistes dopaminergiques, tel que le pramipexole. Les symptômes comprennent l'apathie, l'anxiété, la dépression, la fatigue, une sudation et des douleurs (voir rubrique 4.4).

#### Insuffisance cardiaque

Au cours des essais cliniques et de l'expérience acquise depuis la commercialisation, l'insuffisance cardiaque a été rapportée chez des patients traités par pramipexole. Au cours d'une étude pharmacoépidémiologique, il a été observé une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque lors de l'administration de pramipexole par rapport à sa non administration (risque relatif observé 1,86 ; IC à 95 %, 1,21-2,85).

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance - Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be).

#### **4.9. Surdosage**

Aucune donnée clinique n'est disponible quant au surdosage massif. On pourrait s'attendre à des effets indésirables liés aux propriétés pharmacodynamiques d'un agoniste dopaminergique, à type de nausées, vomissements, hyperkinésie, hallucinations, agitation et hypotension. Il n'existe pas d'antidote connu des agonistes dopaminergiques. En cas de signes de stimulation du système nerveux central, un neuroleptique peut être indiqué. Le traitement du surdosage repose sur des mesures générales de réanimation, avec lavage gastrique, remplissage vasculaire et une surveillance électrocardiographique.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsoniens, agonistes dopaminergiques, code ATC : N04BC05.**

#### **Mécanisme d'action**

Le pramipexole est un agoniste dopaminergique qui se fixe avec une forte sélectivité et une forte spécificité sur les récepteurs dopaminergiques D2 au sein desquels il présente une affinité préférentielle pour les récepteurs D3 et exerce une activité intrinsèque complète.

Le pramipexole atténue les déficits moteurs parkinsoniens en stimulant les récepteurs dopaminergiques du striatum. Des expérimentations animales ont montré qu'il inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

#### **Effets pharmacodynamiques**

Chez des volontaires, on a noté une diminution dose-dépendante de la sécrétion de prolactine. Au cours d'un essai clinique chez des volontaires sains dans lequel les doses de pramipexole comprimé à libération prolongée ont été augmentées plus rapidement (tous les 3 jours) que ce qui est recommandé, jusqu'à la dose de 3,15 mg de pramipexole base (4,5 mg de sel) par jour, une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque a été observée. Ces effets n'ont pas été observés au cours des essais menés chez des patients.

#### **Efficacité et sécurité clinique dans la maladie de Parkinson**

Le pramipexole corrige les signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Des études cliniques contrôlées contre placebo ont inclus environ 1 800 patients traités par pramipexole à un stade I à V selon la classification Hoehn et Yahr. Parmi ces patients, environ 1 000 présentaient un stade plus avancé de la maladie, étaient traités en association avec la lévodopa et souffraient de complications motrices.

Au cours des études cliniques contrôlées, l'efficacité du traitement aux stades précoce et avancé de la maladie de Parkinson a été maintenue pendant 6 mois environ. Dans des études ouvertes de suivi menées sur des périodes de plus de trois ans, il n'y a pas eu de diminution de l'efficacité.

Au cours d'une étude clinique contrôlée en double aveugle *versus* lévodopa, d'une durée de deux ans, le traitement initial par pramipexole a significativement retardé la survenue des complications motrices et a réduit leur fréquence. Ce retard de survenue des complications motrices sous pramipexole doit être mis en balance avec une amélioration plus importante de la fonction motrice avec la lévodopa (mesurée par la différence moyenne dans le score UPDRS). Dans le groupe pramipexole, l'incidence globale des hallucinations et des cas de somnolence était généralement plus élevée au cours de la phase de titration. Cependant, il n'y pas eu de différence significative au cours de la phase d'entretien. Ces points doivent être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement par le pramipexole chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

La sécurité d'emploi et l'efficacité du pramipexole comprimé à libération prolongée dans le traitement de la maladie de Parkinson ont été évaluées au cours d'un programme de développement multinational, composé de trois études contrôlées et randomisées. Deux études ont été menées chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson et une étude a été menée chez des patients au stade avancé de la maladie de Parkinson.

La supériorité du pramipexole comprimé à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement aussi bien pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS II+III) que pour les principaux critères secondaires (taux de patients répondeurs sur les échelles CGI-I et PGI-I) au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 539 patients au stade précoce de la maladie de Parkinson. Le maintien de l'efficacité a été montré chez les patients traités pendant 33 semaines. Pramipexol Teva, comprimé à libération prolongée a été non inférieur au pramipexole comprimé à libération immédiate pour le score UPDRS II+III à la semaine 33.

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 517 patients au stade avancé de la maladie de Parkinson, traités en association avec la lévodopa, la supériorité du pramipexole comprimé à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement à la fois pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS Parties II+III) et pour les principaux critères secondaires (temps off).

L'efficacité et la tolérance du passage de pramipexole comprimé à pramipexole comprimé à libération prolongée du jour au lendemain à la même posologie quotidienne ont été évaluées au cours d'une étude clinique en double aveugle menée chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson.

L'efficacité a été maintenue chez 87 des 103 patients ayant changé leur traitement pour pramipexole comprimé à libération prolongée. Parmi ces 87 patients, 82,8 % n'ont pas changé leur dose, 13,8 % l'ont augmentée et 3,4 % l'ont diminuée.

Chez la moitié des 16 patients qui n'ont pas répondu au critère de maintien de l'efficacité basé sur le score UPDRS II+III, le changement par rapport au moment de la randomisation n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent.

Seul un patient étant passé sous pramipexole comprimé à libération prolongée a présenté un événement indésirable relié au médicament ayant conduit à sa sortie prématurée de l'essai.

## **Population pédiatrique**

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pramipexole dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Absorption**

Le pramipexole est complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue est supérieure à 90 %.

Dans une étude de phase I, dans laquelle les formes comprimé à libération immédiate et comprimé à libération prolongée du pramipexole ont été évaluées à jeun, les concentrations plasmatiques minimales et maximales ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$ ) ainsi que l'exposition (ASC) à la même dose quotidienne de pramipexole comprimé à libération prolongée administré une fois par jour et de pramipexole comprimé administré trois fois par jour ont été équivalentes.

L'administration en une prise par jour de pramipexole comprimé à libération prolongée entraîne des fluctuations moins fréquentes des concentrations plasmatiques de pramipexole pendant 24 heures que l'administration trois fois par jour du pramipexole sous forme de comprimés à libération immédiate.

Les concentrations plasmatiques maximales surviennent environ 6 heures après l'administration en une seule prise par jour de pramipexole comprimé à libération prolongée. L'état d'équilibre est atteint au plus tard après 5 jours d'administration continue.

L'administration concomitante d'aliments n'affecte généralement pas la biodisponibilité du pramipexole. La prise d'un repas riche en graisses provoque une augmentation des concentrations maximales ( $C_{max}$ ) d'environ 24 % après l'administration d'une dose unique et d'environ 20 % après l'administration de doses multiples ainsi qu'un retard d'environ 2 heures du temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration chez des volontaires sains. L'exposition totale (ASC) n'a pas été modifiée par la prise de nourriture simultanée. L'augmentation de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans des études de phase III ayant établi la sécurité d'emploi et l'efficacité de pramipexole comprimé à libération prolongée, les patients ont reçu pour instruction de prendre le médicament à l'étude pendant ou en dehors des repas.

Alors que le poids corporel n'a pas d'impact sur l'ASC, il a été observé qu'il influençait le volume de distribution et par conséquent les concentrations maximales ( $C_{max}$ ). Une diminution du poids corporel de 30 kg entraîne une augmentation de la  $C_{max}$  de 45 %. Cependant, dans des études de phase III menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, aucune influence cliniquement significative du poids corporel sur l'effet thérapeutique et la tolérance de pramipexole comprimé à libération prolongée n'a été observée.

La cinétique du pramipexole est linéaire et les taux plasmatiques ne présentent que peu de variations interindividuelles.

### **Distribution**

Chez l'homme, le taux de liaison du pramipexole aux protéines est très faible (< 20 %) et le volume de distribution est important (400 l). Chez le rat, il a été observé des concentrations élevées dans le tissu cérébral (environ 8 fois supérieures aux concentrations plasmatiques).

### **Biotransformation**

Chez l'homme, le pramipexole est faiblement métabolisé.

### **Élimination**

Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Environ 90 % d'une dose marquée au carbone 14 est excrétée par voie rénale tandis que moins de 2 % sont retrouvés dans les selles. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 ml/min et la clairance rénale d'environ 400 ml/min. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les études de toxicité après doses répétées ont montré que le pramipexole exerce des effets fonctionnels principalement au niveau de système nerveux central et du système génital femelle, probablement par exacerbation de son activité pharmacodynamique.

Des diminutions des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cobaye, et chez le singe, il a été noté un effet hypotenseur.

Les effets potentiels du pramipexole sur les fonctions de reproduction ont été étudiés chez le rat et le lapin. Le pramipexole n'a pas montré d'effet tératogène pour ces deux espèces, mais des effets embryotoxiques ont été mis en évidence chez le rat à des doses maternotoxiques.

Etant donné le choix des espèces et le nombre limité de paramètres étudiés, les effets indésirables du pramipexole sur la grossesse et la fertilité masculine n'ont pas été totalement élucidés.

Un retard du développement sexuel (séparation préputiale et ouverture du vagin) a été observé chez les rats. La pertinence de ces données chez l'homme n'est pas connue.

Le pramipexole n'a pas montré d'effet génotoxique. Dans une étude de carcinogénèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies et des adénomes des cellules de Leydig, dus à l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette manifestation n'apparaît pas cliniquement pertinente pour l'homme. Au cours de la même étude, il a été observé que l'administration de pramipexole à des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg (de la forme sel) était associée à des dégénérescences de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière manifestation n'a pas été mise en évidence chez le rat pigmenté ni lors d'une étude de carcinogénèse de deux ans chez la souris albinos ni chez les autres espèces étudiées.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Hypromellose  
Hydrogénophosphate de calcium  
Stéarate de magnésium  
Silice colloïdale anhydre

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Plaquettes Al/OPA-Al-PVC : 10, 30 et 100 comprimés à libération prolongée.  
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva Pharma Belgium S.A.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

0,26 mg: BE468764  
1,05 mg: BE468782  
2,1 mg: BE468791  
3,15 mg: BE468800

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

Date de première autorisation : 27/01/2015  
Date de renouvellement : 24/10/2019

### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 10/2024