

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pramipexole Viatris 0,088 mg comprimés
Pramipexole Viatris 0,18 mg comprimés
Pramipexole Viatris 0,35 mg comprimés
Pramipexole Viatris 0,7 mg comprimés
Pramipexole Viatris 1,1 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 0,125 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalent à 0,088 mg de pramipexole.

Chaque comprimé contient 0,25 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalent à 0,18 mg de pramipexole.

Chaque comprimé contient 0,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalent à 0,35 mg de pramipexole.

Chaque comprimé contient 1,0 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalent à 0,7 mg de pramipexole.

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

Veillez noter :

Les doses de pramipexole publiées dans la littérature se réfèrent à la forme saline. Dans ce texte, les doses seront exprimées en termes de pramipexole base et de pramipexole sous forme saline (entre parenthèses).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

Dosage (mg sel)	Apparence
0,125	Comprimé blanc à blanchâtre, 6,35 mm, rond, à surface plane et à bords biseautés, gravé 'PX1' sur une face du comprimé et 'M' sur l'autre face.
0,25	Comprimé blanc à blanchâtre, 9,0 mm x 4,5 mm, ovale, biconvexe, gravé 'PX2' sur une face du comprimé et 'M' sur un côté de la barre de cassure sur l'autre face.
0,5	Comprimé blanc à blanchâtre, 8,0 mm x 5,1 mm, ovale, biconvexe, gravé 'PX3' sur une face du comprimé et 'M' sur un côté de la barre de cassure sur l'autre face.
1,0	Comprimé blanc à blanchâtre, 8,0 mm, rond, à surface plane, gravé 'M' au-dessus de 'PX4' sur une face du comprimé et avec une barre de cassure sur l'autre face.
1,5	Comprimé blanc à blanchâtre, 9,70 mm, rond, à surface plane, gravé 'M' au-dessus de 'PX5' sur une face du comprimé et avec une barre de cassure sur l'autre face.

Tous les comprimés peuvent être divisés en deux demi-doses égales (à l'exception du comprimé de 0,088/0,125 mg).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Pramipexole Viatris 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, 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").

Pramipexole Viatris est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique d'intensité modérée à sévère, à des doses allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) (voir rubrique 4.2).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Maladie de Parkinson

La dose journalière est administrée en doses égales 3 fois par jour.

Traitement initial

Les doses doivent être augmentées progressivement. Le traitement doit commencer à la dose de 0,264 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.

Schéma d'adaptation posologique de Pramipexole Viatris				
Semaine	Posologie (mg de base)	Dose totale/jour (mg de base)	Posologie (mg de sel)	Dose totale/jour (mg de sel)
1	3×0,088	0,264	3×0,125	0,375
2	3×0,18	0,54	3×0,25	0,75
3	3×0,35	1,1	3×0,5	1,50

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,3 mg de la forme base (4,5 mg de la forme sel) par jour.

Cependant, il est à noter que l'incidence des cas de somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,1 mg de la forme base (1,5 mg/jour de la forme sel) (voir rubrique 4.8).

Traitement d'entretien

La posologie individuelle de pramipexole doit être comprise entre 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) et au maximum 3,3 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 1,1 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses doivent être réalisées en fonction de la réponse clinique et la survenue d'effets indésirables. Au cours des essais cliniques, environ 5 % des patients ont été traités à des doses inférieures à 1,1 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,1 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 et pendant la phase d'entretien avec Pramipexole Viatris, selon les réactions individuelles des patients (voir rubrique 4.5).

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 donc être progressif avec décroissance des doses de 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour jusqu'à la dose quotidienne de 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour.

La dose doit ensuite être diminuée de 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour (voir rubrique 4.4). Un syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques peut néanmoins se produire pendant la décroissance progressive des doses, et une augmentation temporaire de la dose pourrait s'avérer nécessaire avant de reprendre l'arrêt progressif du traitement (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 ou de la fréquence d'administration n'est nécessaire.

Chez les patients avec une clairance de la créatinine entre 20 et 50 mL/min, la dose journalière initiale de Pramipexole Viatris doit être 0,088 mg de forme base (0,125 mg de forme sel) deux fois par jour (0,176 mg de forme base/0,25 mg de forme sel), fractionnée en deux prises de. La dose quotidienne maximale à ne pas dépasser est de 1,57 mg de pramipexole sous forme base (2,25 mg sous forme sel).

Chez les patients avec une clairance de la créatinine inférieure à 20 mL/min, il faut commencer par 0,088 mg de forme base (0,125 mg de forme sel) de Pramipexole Viatris en une seule prise quotidienne. La dose quotidienne maximale à ne pas dépasser est de 1,1 mg pramipexole sous forme base (1,5 mg sous forme sel).

En cas d'altération de la fonction rénale survenant en cours de traitement, il convient de réduire la dose journalière de Pramipexole Viatris de façon proportionnelle à la diminution de la clairance de la créatinine: par exemple, si la clairance de la créatinine diminue de 30 %, réduire la dose journalière de Pramipexole Viatris de 30 %. La dose journalière peut être fractionnée en deux prises si la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 mL/min et être administrée en une seule prise si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/min.

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 Pramipexole Viatris n'a pas été évaluée.

Population pédiatrique

L'utilisation de Pramipexole Viatris n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité d'emploi. La sécurité et l'efficacité de pramipexole n'ont pas été établies chez les enfants en dessous de 18 ans. L'utilisation de Pramipexole Viatris n'est pas justifiée chez la population pédiatrique atteinte de la maladie de Parkinson.

Syndrome des jambes sans repos

La dose initiale recommandée de Pramipexole Viatris est de 0,088 mg de la forme base (0,125 mg de la forme sel), à prendre une fois par jour, 2-3 heures avant le coucher. Pour les patients requérant un soulagement symptomatique additionnel, la dose peut être augmentée tous les 4-7 jours, jusqu'à un maximum de 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour (comme illustré dans le tableau ci-dessous). Il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible (voir rubrique 4.4, Syndrome d'augmentation du syndrome des jambes sans repos).

<u>Schéma d'adaptation posologique de Pramipexole Viatris</u>		
<u>Palier d'adaptation</u>	<u>Dose quotidienne en une prise unique le soir (mg de la forme base)</u>	<u>Dose quotidienne en une prise unique le soir (mg de la forme sel)</u>
<u>1</u>	<u>0,088</u>	<u>0,125</u>
<u>2*</u>	<u>0,18</u>	<u>0,25</u>
<u>3*</u>	<u>0,35</u>	<u>0,50</u>
<u>4*</u>	<u>0,54</u>	<u>0,75</u>

* si nécessaire

La réponse du patient doit être évaluée après 3 mois de traitement, et la nécessité de poursuivre le traitement doit être reconsidérée. Si le traitement est interrompu plus de quelques jours, il doit ensuite être réinstauré selon le schéma d'adaptation posologique ci-dessus.

Arrêt du traitement

Le traitement par Pramipexole Viatris peut être arrêté sans diminution progressive de la posologie tant que la dose quotidienne pour le traitement du syndrome des jambes sans repos n'excède pas 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel). Dans un essai contrôlé vs placebo d'une durée de 26 semaines, un phénomène de rebond des symptômes du SJSR (aggravation de la sévérité des symptômes par rapport aux valeurs initiales) a été observé chez 10 % des patients (14 sur 135) après un arrêt brutal du traitement. Cet effet s'est avéré similaire avec toutes les doses utilisées.

Insuffisance rénale

L'élimination du pramipexole est dépendante de la fonction rénale. La dose quotidienne ne doit pas être réduite chez les patients ayant une clairance de la créatinine supérieure à 20 mL/min.

L'utilisation de Pramipexole Viatris n'a pas été étudiée chez les patients sous hémodialyse ni chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie en cas d'insuffisance hépatique, car 90 % environ de la substance active absorbée est excrétée par voie rénale.

Population pédiatrique

L'utilisation de Pramipexole Viatris est déconseillée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans en raison du manque de données de sécurité et d'efficacité.

Syndrome de la Tourette

Population pédiatrique

L'utilisation de Pramipexole Viatris est déconseillée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, car l'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies dans cette population. L'utilisation de Pramipexole Viatris est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents souffrant du syndrome de la Tourette en raison d'un rapport bénéfice/risque négatif pour ce trouble (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être pris par voie orale, avalés avec de l'eau et peuvent être pris avec ou sans aliments.

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 dans la rubrique 4.2 en cas d'utilisation de Pramipexole Viatris chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisants 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).

Dyskinésie

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 Viatris. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

Dystonie

Une dystonie axiale, notamment un antécolis, une camptocormie et un pleurothotonos (syndrome de Pise), a été occasionnellement rapportée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson après l'instauration ou l'augmentation de la dose de pramipexole. Bien que la dystonie puisse être un symptôme de la maladie de Parkinson, les symptômes chez ces patients se sont améliorés après la réduction ou l'arrêt du pramipexole. Si une dystonie apparaît, le schéma thérapeutique par dopaminergiques doit être revu et un ajustement de la dose de pramipexole 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 Viatris 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. 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 rubrique 4.8).

Troubles du contrôle des impulsions

Les patients doivent être surveillés régulièrement à la recherche du développement de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être avertis de la possibilité d'apparition de symptômes comportementaux de troubles du contrôle des impulsions, incluant l'addiction au jeu, l'augmentation de la libido et l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, l'hyperphagie boulimique et la suralimentation compulsive chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, y compris Pramipexole Viatris.

Une réduction de la dose/un arrêt progressif du traitement doivent être envisagés en présence 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 avec 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 graves

En cas de troubles cardiovasculaires graves, une attention particulière s'impose. Il est recommandé de contrôler la pression artérielle, en particulier au début du traitement, compte tenu du risque général 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, y compris 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 pourraient être davantage exposés au risque de développer un SSAD. Les symptômes de sevrage peuvent inclure une apathie, une anxiété, une dépression, une fatigue, une sudation et des douleurs et ne répondent pas à la lévodopa. Les patients doivent être informés de la survenue possible de symptômes de sevrage avant la réduction progressive de la dose de pramipexole et l'arrêt du traitement. Les patients doivent être surveillés étroitement pendant la réduction progressive de la dose et l'arrêt du traitement. En cas de symptômes de sevrage sévères et/ou persistants, une reprise temporaire du traitement par pramipexole à la dose efficace la plus faible peut être envisagée.

Syndrome d'augmentation du syndrome des jambes sans repos

Le traitement du syndrome des jambes sans repos par le pramipexole peut provoquer un phénomène d'augmentation des symptômes. Le phénomène d'augmentation fait référence à une apparition plus précoce des symptômes le soir (voire même dans l'après-midi), à une aggravation des symptômes et à leur propagation à d'autres extrémités.

Le risque de phénomène d'augmentation des symptômes peut augmenter avec la dose. Avant le traitement, les patients doivent être informés du risque de phénomène d'augmentation des symptômes, et il doit leur être recommandé de contacter leur médecin en cas d'augmentation des symptômes. Si un phénomène d'augmentation des symptômes est suspecté, un ajustement de la dose à la dose efficace la plus faible ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Pramipexole Viatris contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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/antagonistes 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 active d'élimination rénale, ou éliminés par cette voie, tels que la cimétidine, l'amantadine, la mexilétine, la zidovudine, le cisplatine, la quinine et le procainamide, 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 Viatris.

Association à la lévodopa

Lorsque Pramipexole Viatris est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de Pramipexole Viatris il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa sans modifier la posologie des autres antiparkinsoniens.

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).

Association aux 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 toxiques pour la mère (voir rubrique 5.3). Pramipexole Viatris 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 du pramipexole dans le lait maternel n'a pas été étudié chez les femmes. Chez la rate, la concentration de radioactivité liée à la substance active 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 Viatris en cas d'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

Fertilité

L'effet sur la fertilité humaine n'a pas été étudié. Dans les études animales, le pramipexole influait sur les cycles œstraux et réduisait la fertilité de la femelle, comme on peut s'y attendre avec un agoniste dopaminergique. Néanmoins, ces études n'ont pas révélé d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité du mâle.

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

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

Des hallucinations ou une somnolence peuvent survenir.

Les patients traités avec Pramipexole Viatris 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 également 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 1923 patients sous pramipexole et 1354 patients sous placebo, a montré que les événements indésirables imputables au produit ont été fréquents dans les deux groupes. 63 % des patients traités par pramipexole et 52 % des patients sous placebo ont signalé au moins un événement 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 fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000, < 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Maladie de Parkinson, effets indésirables les plus fréquents

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 sous forme de sel/jour (voir rubrique 4.2). Les effets indésirables les plus fréquents en association avec la lévodopa sont les dyskinésies. Une hypotension peut survenir au début du traitement, en particulier quand la dose de pramipexole est augmentée trop rapidement.

Tableau 1: Maladie de Parkinson

Classe système organe	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Pneumonie
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹

Affections psychiatriques	
Fréquent	rêves anormaux, troubles du contrôle des impulsions et comportements compulsifs, état confusionnel, hallucinations, insomnie,
Peu fréquent	augmentation de la prise de nourriture ¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie ¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, addiction pathologique aux jeux d'argent, agitation, délire
Rare	manie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	sensation vertigineuse, dyskinésie, somnolence
Fréquent	céphalées
Peu fréquent	amnésie, hyperkinésie, accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections oculaires	
Fréquent	troubles visuels incluant diplopie, vision trouble et baisse de l'acuité visuelle
Affections cardiaques	
Peu fréquent	insuffisance cardiaque ¹
Affections vasculaires	
Fréquent	hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	Dyspnée, hoquet
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	nausées
Fréquent	constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	hypersensibilité, prurit, rash
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	érection pénienne spontanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	fatigue, œdème périphérique
Fréquence indéterminée	syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs
Investigations	
Fréquent	perte de poids y compris diminution de l'appétit

Peu fréquent	prise de poids
--------------	----------------

¹ Cet effet indésirable a été observé dans l'expérience consécutive à la mise sur le marché. La catégorie de fréquence peut être assurée avec 95 % de certitude comme non supérieure à 'peu fréquente', mais elle peut être inférieure. Il n'est pas possible d'estimer la fréquence avec précision étant donné que l'effet indésirable n'est pas survenu dans une base de données d'études cliniques portant sur 2762 patients parkinsoniens traités par pramipexole.

Syndrome des jambes sans repos, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints du syndrome des jambes sans repos traités par pramipexole sont: nausées, céphalées, étourdissements et fatigue. Les cas de nausées et de fatigue rapportés sous pramipexole ont été plus fréquents chez les femmes (respectivement 20,8 % et 10,5 %) que chez les hommes (6,7 % et 7,3 % respectivement).

Tableau 2: Syndrome des jambes sans repos

Classe système organe	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	Pneumonie ¹
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Affections psychiatriques	
Fréquent	rêves anormaux, insomnie
Peu fréquent	troubles du contrôle des impulsions et comportement compulsif ¹ : augmentation de la prise de nourriture, achats compulsifs, hypersexualité, addiction pathologique aux jeux d'argent ¹ , idées délirantes ¹ , hyperphagie ¹ , paranoïa ¹ , état confusionnel, hallucinations, troubles de la libido, agitation, manie ¹ , délire ¹
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Syndrome d'augmentation du syndrome des jambes sans repos
Fréquent	sensation vertigineuse, céphalées, somnolence
Peu fréquent	amnésie ¹ , dyskinésie, hyperkinésie ¹ , accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections oculaires	
Peu fréquent	troubles de la vision incluant diplopie, une vision floue, et une baisse de l'acuité visuelle
Affections cardiaques	
Peu fréquent	insuffisance cardiaque ¹
Affections vasculaires	
Peu Fréquent	hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	

Peu fréquent	dyspnée, hoquet
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	nausées
Fréquent	constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	hypersensibilité, prurit, rash
Affections des organes de reproduction et du sein	
Rare	érection pénienne spontanée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquent	fatigue
Peu fréquent	œdème périphérique
Fréquence indéterminée	syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs
Investigations	
Peu fréquent	perte de poids y compris diminution de l'appétit, prise de poids

¹ Cet effet indésirable a été observé dans l'expérience consécutive à la mise sur le marché. La catégorie de fréquence peut être assurée avec 95 % de certitude comme non supérieure à 'peu fréquente', mais elle peut être inférieure. Il n'est pas possible d'estimer la fréquence avec précision étant donné que l'effet indésirable n'est pas survenu dans une base de données d'études cliniques portant sur 1 395 patients traités par pramipexole pour le syndrome des jambes sans repos.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Somnolence

Le pramipexole est fréquemment associé 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

Le pramipexole peut être peu fréquemment associé à des troubles de la libido (augmentation ou diminution).

Troubles du contrôle des impulsions

L'addiction au jeu, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, l'hyperphagie boulimique et la suralimentation compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, y compris Pramipexole Viatris (voir rubrique 4.4).

Lors d'une étude transversale, rétrospective de cas-témoins incluant 3090 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 une addiction pathologique aux jeux d'argent, des achats compulsifs, l'augmentation de la prise de nourriture et un comportement sexuel compulsif (hypersexualité).

Les possibles facteurs de risque indépendants des troubles du contrôle des impulsions comprenaient les traitements dopaminergiques et les doses élevées de traitement dopaminergique, l'âge (≤ 65 ans), ne pas être marié et les antécédents familiaux d'addiction aux jeux d'argent.

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, dont le pramipexole (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque

Dans les études cliniques et la période de pharmacovigilance, une insuffisance cardiaque a été signalée chez des patients sous pramipexole. Dans une étude de pharmaco-épidémiologie, l'utilisation de pramipexole a été associée à un risque accru d'insuffisance cardiaque par rapport à la non-utilisation de pramipexole (rapport de risque 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

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, incluant 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 agent neuroleptique peut être indiqué. Le traitement du surdosage repose sur des mesures supportives générales, avec lavage gastrique, remplissage vasculaire, administration de charbon activé et une surveillance électrocardiographie.

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 D_2 au sein desquels il présente une affinité préférentielle pour les récepteurs D_3 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 que le pramipexole inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

Le mécanisme d'action du pramipexole dans le traitement du syndrome des jambes sans repos n'est pas connu.

Les données neuropharmacologiques suggèrent une implication du système dopaminergique primaire.

Effets pharmacodynamiques

Chez des volontaires, on a noté une diminution dose-dépendante de la sécrétion de prolactine. Dans un essai clinique mené chez des volontaires sains chez lesquels le traitement par pramipexole en comprimés à libération prolongée a été augmenté jusqu'à 3,15 mg/jour de pramipexole base (4,5 mg de forme sel) plus rapidement (tous les 3 jours) que recommandé, il a été observé une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. Un tel effet n'a pas été observé dans les études réalisées chez des patients.

Efficacité clinique et sécurité dans la maladie de Parkinson

Le pramipexole allège les signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Des études cliniques contrôlées contre placebo ont inclus environ 1800 patients à un stade I-V selon la classification de Hoehn et Yahr et traités par pramipexole. Parmi ces patients, environ 1000 présentant un stade avancé de la maladie, étaient traités en association avec la lévodopa et souffraient de troubles moteurs.

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 d'augmentation de la dose. Cependant, il n'y a 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.

Population pédiatrique

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

Efficacité et sécurité cliniques dans le syndrome des jambes sans repos

L'efficacité du pramipexole a été évaluée dans quatre études cliniques contrôlées vs placebo portant sur quelque 1 000 patients souffrant d'un syndrome des jambes sans repos idiopathique d'intensité modérée à très sévère.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient les évolutions moyennes des scores IRLS (*Restless Legs Syndrome Rating Scale*) et CGI-I (*Clinical Global Impression-Improvement*) par rapport à l'inclusion. Pour les deux principaux critères d'évaluation, les investigateurs ont observé des différences significatives pour les groupes recevant 0,25 mg, 0,5 mg et 0,75 mg de sel de pramipexole par rapport au placebo. Après 12 semaines de traitement, le score IRLS initial s'était amélioré de 23,5 à 14,1 points sous placebo et de 23,4 à 9,4 points sous pramipexole (toutes doses confondues). La différence moyenne ajustée était de -4,3 points (IC à 95 % : -6,4 ; -2,1 points, $p < 0,0001$). Les taux de réponse sur l'échelle CGI-I (amélioration, très nette amélioration) s'élevaient respectivement à 51,2 % et 72,0 % pour le placebo et le pramipexole (20 % de différence, IC à 95 % : 8,1 % ; 31,8 %,

$p < 0,0005$). Une efficacité était observée avec 0,088 mg de la forme base (0,125 mg de la forme sel) par jour après la première semaine de traitement.

Dans une étude de polysomnographie contrôlée vs placebo d'une durée de 3 semaines, le pramipexole réduisait significativement le nombre de mouvements périodiques des membres au cours du temps de repos au lit.

L'efficacité à plus long terme a été évaluée dans une étude clinique contrôlée vs placebo. Après 26 semaines de traitement, il y avait une réduction moyenne ajustée du score IRLS total de 13,7 et 11,1 points, respectivement sous pramipexole et sous placebo, avec une différence moyenne statistiquement significative de -2,6 ($p = 0,008$). Les taux de réponse sur l'échelle CGI-I (nette amélioration, très nette amélioration) s'élevaient respectivement à 50,3 % (80/159) et 68,5 % (111/162) pour le placebo et le pramipexole ($p = 0,001$), ce qui correspond à un NNT de 6 patients (IC à 95 % : 3,5 ; 13,4).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le pramipexole dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le syndrome des jambes sans repos (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Efficacité et sécurité cliniques dans le syndrome de la Tourette

L'efficacité du pramipexole (0,0625-0,5 mg/jour) chez les patients pédiatriques âgés de 6-17 ans et atteints du syndrome de la Tourette a été évaluée dans une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée vs placebo, à dose variable, d'une durée de 6 semaines. Au total, 63 patients ont été randomisés (43 sous pramipexole, 20 sous placebo). Le critère d'évaluation principal était l'évolution du score TTS (*Total Tic Score*) sur l'échelle YGTSS (*Yale Global Tic Severity Scale*) par rapport à l'inclusion. Aucune différence n'a été observée pour le pramipexole en comparaison du placebo, ni pour le critère d'évaluation principal ni pour aucun des critères secondaires d'évaluation de l'efficacité incluant les scores YGTSS total, PGI-I (*Patient Global Impression of Improvement*), CGI-I (*Clinical Global Impression of Improvement*) et CGI-S (*Clinical Global Impressions of Severity of Illness*). Les effets indésirables survenant chez au moins 5 % des patients du groupe pramipexole et plus fréquemment chez les patients traités par pramipexole que chez les patients sous placebo étaient : céphalées (27,9 %, placebo 25,0 %), somnolence (7,0 %, placebo 5,0 %), nausées (18,6 %, placebo 10,0 %), vomissements (11,6 %, placebo 0,0 %), douleur abdominale haute (7,0 %, placebo 5,0 %), hypotension orthostatique (9,3 %, placebo 5,0 %), myalgies (9,3 %, placebo 5,0 %), troubles du sommeil (7,0 %, placebo 0,0 %), dyspnée (7,0 %, placebo 0,0 %) et infection des voies respiratoires supérieures (7,0 %, placebo 5,0 %). D'autres effets indésirables significatifs, ayant entraîné l'arrêt du médicament de l'étude chez les patients recevant le pramipexole étaient : état confusionnel, troubles du langage et aggravation du syndrome (voir rubrique 4.2).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, le pramipexole est rapidement et complètement absorbé. La biodisponibilité absolue est supérieure à 90 % et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes au bout de 1 à 3 heures. La prise concomitante d'aliments ralentit la vitesse d'absorption sans diminuer l'absorption totale. 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.

Elimination

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 l'activité pharmacodynamique du pramipexole.

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 (en l'occurrence de la séparation préputiale et de l'ouverture vaginale) a été observé chez des rats. La pertinence de ces données pour l'homme est inconnue.

Le pramipexole n'a pas montré d'effet génotoxique. Dans une étude de carcinogénèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies des cellules de Leydig et des adénomes, 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

Mannitol (E421)
Amidon de maïs pré-gélatinisé
Citrate de sodium anhydre
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium
Hydroxypropylcellulose
Crospovidone de type A

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

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

Flacon : conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de la lumière

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes feuille Aluminium/Aluminium contenant 10, 20, 30, 60, 80, 90, 100 ou 200 comprimés.

Flacons en polyéthylène de haute densité contenant 30, 90, 100, 200, 500 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix GX

Terhulpesteenweg 6A

B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pramipexole Viatrix 0,088 mg comprimés (plaquettes) : BE376144

Pramipexole Viatrix 0,088 mg comprimés (flacon) : BE376153

Pramipexole Viatrix 0,18 mg comprimés (plaquettes) : BE376162

Pramipexole Viatrix 0,18 mg comprimés (flacon) : BE376171

Pramipexole Viatrix 0,35 mg comprimés (plaquettes) : BE376187

Pramipexole Viatrix 0,35 mg comprimés (flacon) : BE376196

Pramipexole Viatrix 0,7 mg comprimés (plaquettes) : BE376205

Pramipexole Viatrix 0,7 mg comprimés (flacon) : BE376214

Pramipexole Viatrix 1,1 mg comprimés (plaquettes) : BE376223

Pramipexole Viatrix 1,1 mg comprimés (flacon) : BE376232

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

Date de première autorisation : 24/08/2010

Date de renouvellement de l'autorisation : 01/07/2014

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2025

Date d'approbation : 08/2025