

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pramipexole EG 0,18 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Pramipexole EG 0,18 mg comprimés

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

NB:

Dans la littérature, les doses de pramipexole sont 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

Comprimé.

Pramipexole EG 0,18 mg comprimés:

Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, présentant une barre de cassure sur les deux faces. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Pramipexole EG est indiqué chez l'adulte dans le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, c.à.d., 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 EG est indiqué chez l'adulte dans le traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré 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 quotidienne s'administre en trois prises égales.

Traitement initial

La dose doit être augmentée progressivement. La dose initiale s'élève à 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour, et 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 ascendante de Pramipexole EG				
Semaine	Posologie (mg de base)	Dose totale par jour (mg de base)	Posologie (mg de sel)	Dose totale par jour (mg de sel)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne doit 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 1,5 mg (de la forme sel) par jour (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 quotidienne de 1,1 mg de forme base (1,5 mg de la forme sel). Les adaptations de doses suivantes 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 inférieures à 1,1 mg de la forme base (1,5 mg de la forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses de pramipexole supérieures à 1,1 mg de la forme base (1,5 mg de la 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 de pramipexole, 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 être progressif avec une décroissance des doses de 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour jusqu'à la dose 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). 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 posologique n'est nécessaire.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la dose quotidienne initiale de pramipexole sera fractionnée en deux prises, débutant par 0,088 mg de la forme base (0,125 mg de la forme sel) deux fois par jour (0,176 mg de la forme base/0,25 mg de la forme sel par jour). Une dose quotidienne maximale de 1,57 mg de la forme base de pramipexole (2,25 mg de la forme sel) ne sera pas excédée.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min, la dose quotidienne de pramipexole sera administrée en dose unique, débutant par 0,088 mg de la forme base (0,125 mg de la forme sel). Une dose quotidienne maximale de 1,1 mg de la forme base de pramipexole (1,5 mg de sel) ne sera pas excédée.

En cas d'altération de la fonction rénale survenant au cours du traitement d'entretien, il convient de réduire la dose quotidienne de Pramipexole EG de façon proportionnelle à la diminution de la clairance de la créatinine: c.à.d., si la clairance de la créatinine diminue de 30%, il faut réduire la dose quotidienne de Pramipexole EG de 30%. La dose quotidienne 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% de la substance active absorbée sont éliminés par voie rénale. Toutefois, l'influence potentielle d'une insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du pramipexole n'a pas été évaluée.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de pramipexole chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'y a pas d'utilisation justifiée de pramipexole dans la population pédiatrique dans l'indication de la maladie de Parkinson.

Syndrome des jambes sans repos

La dose initiale recommandée de pramipexole est de 0,088 mg de la forme base (0,125 mg de la forme sel), à prendre une fois par jour 2 à 3 heures avant le coucher. Pour les patients nécessitant un soulagement supplémentaire de leurs symptômes, la dose peut être augmentée tous les 4 à 7 jours, jusqu'à la dose maximale de 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour (comme indiqué 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*).

Schéma d'adaptation de Pramipexole EG		
Etape d'adaptation posologique	Dose quotidienne en une prise unique le soir (mg de base)	Dose quotidienne en une prise unique le soir (mg de sel)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
*si nécessaire		

La réponse du patient doit être déterminée après 3 mois de traitement et la nécessité de la poursuite de ce dernier doit être reconsidérée. Si le traitement est interrompu plus de quelques jours, il doit être réinstauré en respectant une période d'adaptation de la dose comme décrit plus haut.

Arrêt du traitement

Le traitement par Pramipexole EG peut être arrêté sans diminution progressive des doses, 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 clinique contrôlé contre placebo de 26 semaines, un phénomène de rebond des symptômes du syndrome des jambes sans repos (aggravation de la sévérité des symptômes par rapport à l'état initial) a été observé chez 10% des patients (14 sur 135) après une interruption brutale du traitement. Cet effet est identique pour toutes les doses.

Insuffisance rénale

L'élimination du pramipexole est dépendante de la fonction rénale. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 20 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne n'est nécessaire. L'utilisation de pramipexole n'a pas été étudiée chez les patients hémodialysés ou atteints d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatique ne nécessite pas en principe d'adaptation de la posologie, puisqu'environ 90% de la substance active sont éliminés par voie rénale.

Population pédiatrique

L'utilisation de pramipexole 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.

Maladie de Gilles de la Tourette

Population pédiatrique

L'utilisation de pramipexol n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, étant donné que l'efficacité et la sécurité d'emploi n'ont pas été établies dans cette population. Pramipexole EG ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents ayant une maladie de Gilles de la Tourette car la balance bénéfice-risque est négative pour cette maladie (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

Les comprimés sont à prendre par voie orale avec de l'eau au cours ou en dehors des repas.

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

Lors de la prescription de Pramipexole EG à un patient souffrant de la maladie de Parkinson et d'une insuffisance rénale, une diminution de la dose sera proposée conformément à la rubrique 4.2.

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, une dyskinésie peut 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 EG 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 un épisode d'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 peut être envisagée. 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 faire l'objet d'un contrôle régulier en ce qui concerne le développement de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et dispensateurs de soins doivent être mis au courant du fait que des symptômes comportementaux de troubles du contrôle des impulsions tels que jeux pathologiques, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, alimentation excessive et compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, y compris le pramipexole. Si de tels symptômes se développent, une réduction de la posologie / un arrêt progressif devrait être envisagé/e.

Manie et délire

Les patients doivent faire l'objet d'un contrôle régulier en ce qui concerne le développement de manie et de délire. Les patients et dispensateurs de soins doivent être mis au courant du fait que la manie et le délire peuvent survenir chez les patients traités par pramipexole. Si de tels symptômes se développent, il convient d'envisager une réduction de la posologie ou un arrêt progressif.

Patients souffrant de 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.

Maladie cardiovasculaire sévère

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 de 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.

Augmentation

Le traitement du syndrome des jambes sans repos par le pramipexole peut provoquer un phénomène d'augmentation. 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).

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 ayant une influence sur la liaison aux protéines plasmatiques ou l'élimination par biotransformation est donc faible. Les médicaments anticholinergiques étant principalement éliminés par biotransformation, les interactions sont peu probables bien qu'une interaction avec des anticholinergiques n'ait pas fait l'objet d'une étude. Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec la sélégiline et la lévodopa.

Inhibiteurs/concurrents de la voie d'élimination rénale active

La cimétidine réduisait la clairance rénale du pramipexole d'environ 34%, probablement par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale des produits cationiques. Par conséquent, les médicaments inhibant cette voie d'élimination rénale active, 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 de pramipexole. En cas d'association de Pramipexole EG avec l'un de ces produits, il est recommandé de réduire la dose de pramipexole.

Association au lévodopa

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

En raison de possibles effets additifs, la prudence est de rigueur lorsque les patients utilisent le pramipexole 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) p. ex. 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. Le pramipexole n'a pas montré d'effet tératogène chez des rats et des lapins, mais était embryotoxique chez le rat à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3).

Pramipexole EG 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 potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Le traitement par 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 la femme. Chez la rate, la concentration de la substance active marquée 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 EG 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 fécondité chez l'homme n'a été conduite. Dans les études chez l'animal, le pramipexole a affecté les cycles oestriques 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 fécondité des mâles.

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

Pramipexole EG peut avoir une influence majeure sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

Des hallucinations ou une somnolence peuvent se produire.

Les patients traités par Pramipexole EG, qui sont sujets à une somnolence et/ou à des épisodes d'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 de blessures graves ou de décès 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 contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1.923 patients sous pramipexole et 1.354 patients sous placebo, a montré que les effets indésirables ont été fréquents dans les deux groupes. 63% des patients traités par pramipexole et 52% des patients sous placebo ont signalé 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 fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Maladie de Parkinson, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et dont la fréquence a été plus élevée sous pramipexole que sous placebo sont: nausées, dyskinésie, hypotension, vertiges, somnolence, insomnie, constipation, hallucinations, céphalées et asthénie. L'incidence de la somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,5 mg de pramipexole sel par jour (voir rubrique 4.2). Les effets indésirables plus fréquents en association avec la lévodopa étaient 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

Système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<i>Infections et infestations</i>			pneumonie		
<i>Affections endocriniennes</i>			sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique ¹		
<i>Affections psychiatriques</i>		insomnie, hallucinations, rêves anormaux, confusion, symptômes comportementaux de troubles du contrôle des impulsions et compulsions	achats compulsifs, jeu pathologique, agitation, hypersexualité, idées délirantes, troubles de la libido, paranoïa, délire, Hyperphagie boulimique ¹ , hyperphagie ¹	manie	
<i>Affections du système nerveux</i>	somnolence, étourdissements, dyskinésie	céphalées	accès de sommeil d'apparition soudaine, amnésie, hyperkinésie, syncope		
<i>Affections oculaires</i>		troubles de la vision incluant diplopie, vision floue et acuité visuelle diminuée			
<i>Affections cardiaques</i>			insuffisance cardiaque ¹		
<i>Affections vasculaires</i>		hypotension			
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			dyspnée, hoquet		
<i>Affections gastro-intestinales</i>	nausées	constipation, vomissements			
<i>Affections de la peau et du tissu</i>			hypersensibilité,		

Système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<i>sous-cutané</i>			prurit, éruption cutanée		
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		fatigue, œdème périphérique			syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques, incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs
<i>Investigations</i>		perte de poids y compris diminution de l'appétit	prise de poids		

¹Cet effet indésirable a été observé au cours de l'expérience acquise après la commercialisation. Avec une sécurité à 95%, la catégorie de fréquence n'est pas supérieure à peu fréquent, mais pourrait être inférieure. Une estimation précise de la fréquence n'est pas possible car cet effet indésirable n'apparaissait pas dans la base de données des essais cliniques incluant 2 762 patients atteints de la maladie de Parkinson et 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 souffrant du syndrome des jambes sans repos traités par pramipexole étaient nausées, céphalées, vertiges et fatigue. Les nausées et la fatigue étaient plus rapportées chez les femmes traitées par pramipexole (respectivement 20,8% et 10,5%) que chez les hommes (respectivement 6,7% et 7,3%).

Tableau 2: Syndrome des jambes sans repos

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	fréquence indéterminée
<i>Infections et infestations</i>			pneumonie ¹	
<i>Affections endocriniennes</i>			sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique ¹	
<i>Affections psychiatriques</i>		insomnie, rêves anormaux	agitation, confusion, hallucinations troubles de la libido, idées délirantes ¹ , hyperphagie ¹ , paranoïa ¹ , manie ¹ , délire ¹ , symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs ¹ (comme: les achats compulsifs, le jeu pathologique ¹ ,	

Classe de système d'organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	fréquence indéterminée
			l'hypersexualité, hyperphagie ¹)	
<i>Affections du système nerveux</i>	Syndrome d'augmentation du syndrome des jambes sans repos	céphalée, vertiges, somnolence	accès de sommeil d'apparition soudaine, syncope, dyskinésie, amnésie ¹ , hyperkinésie ¹	
<i>Affections oculaires</i>			diminution de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée	
<i>Affections cardiaques</i>			insuffisance cardiaque ¹	
<i>Affections vasculaires</i>			hypotension	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>			dyspnée, hoquet	
<i>Affections gastro-intestinales</i>	nausées	constipation, vomissements, vomiting		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>			hypersensibilité, prurit, éruption	
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		fatigue	œdème périphérique	syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs
<i>Investigations</i>			perte de poids y compris diminution de l'appétit, prise de poids	

¹Cet effet indésirable a été observé au cours de l'expérience acquise après la commercialisation. Avec une sécurité à 95%, la catégorie de fréquence n'est pas supérieure à peu fréquent, mais pourrait être inférieure. Une estimation précise de la fréquence n'est pas possible car cet effet indésirable n'apparaissait pas dans la base de données des essais cliniques incluant 1 395 patients atteints du syndrome des jambes sans repos et traités par pramipexole.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Somnolence

Le pramipexole est fréquemment associé à la somnolence et a été peu fréquemment associé à une somnolence diurne excessive et à des épisodes d'accès de sommeil d'apparition soudaine (voir aussi 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

Des symptômes tels que jeux pathologiques, augmentation de la libido, hypersexualité, dépenses ou achats compulsifs, alimentation excessive et compulsive peuvent survenir chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques dont pramipexole (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, l'augmentation de la prise 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 plus jeune (≤ 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 incluent l'apathie, l'anxiété, la dépression, la fatigue, la sudation et la douleur (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, l'utilisation de pramipexole a été associée à une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque par rapport à sa non utilisation (risque relatif observé 1,86 ; CI 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:

Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

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 pour un surdosage par agonistes dopaminergiques. En cas de signes de stimulation du système nerveux central, un neuroleptique peut être indiqué. Le traitement du surdosage repose éventuellement

sur des mesures générales de soutien, avec un lavage gastrique, l'administration de liquide par voie intraveineuse, l'administration de charbon actif 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 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 que le pramipexole inhibe 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 que le système dopaminergique primaire est impliqué dans ce syndrome.

Effets pharmacodynamiques

Chez des volontaires humains, 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 comprimés 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

Chez les patients, 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 à un stade I-V selon la classification de Hoehn et Yahr traités par pramipexole. Parmi ces patients, environ 1.000 présentaient 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 par pramipexole 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 signes de diminution de l'efficacité.

Au cours d'une étude clinique contrôlée en double aveugle d'une durée de deux ans, le traitement initial par pramipexole a significativement retardé la survenue des complications motrices et a réduit leur fréquence, par rapport au traitement initial par lévodopa. 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 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 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).

Efficacité et sécurité clinique dans le syndrome des jambes sans repos

L'efficacité du pramipexole a été évaluée dans quatre essais cliniques contrôlés contre placebo chez environ 1000 patients atteints du syndrome idiopathique des jambes sans repos d'intensité modérée à très sévère.

Les critères principaux d'efficacité ont été la modification moyenne des scores de l'échelle d'évaluation du syndrome des jambes sans repos (RLSRS, Restless Legs Syndrome Rating Scale) et du questionnaire d'impression clinique globale (CGI-I, Clinical Global Impression Improvement) par rapport à l'entrée dans l'étude. Pour les deux critères principaux, des différences statistiquement significatives ont été observées entre les groupes pramipexole 0,25 mg, 0,5 mg et 0,75 mg de pramipexole sel et le groupe placebo. Après 12 semaines de traitement, le score RLSRS initial s'est amélioré de 23,5 à 14,1 points sous placebo et de 23,4 à 9,4 points sous pramipexole (doses regroupées). La différence moyenne ajustée a été de -4,3 points (IC 95% - 6,4; -2,1 points, valeur de $p < 0,0001$). Les taux des répondeurs CGI-I (améliorés, très améliorés) ont été de 51,2% sous placebo et de 72,0% sous pramipexole (différence 20%; IC 95%: 8,1% ; 31,8%, $p < 0,0005$). Le produit s'est avéré efficace dès la première semaine de traitement à la dose quotidienne de 0,088 mg de la forme base (0,125 mg de la forme sel).

Dans une étude polysomnographique contrôlée contre placebo d'une durée de 3 semaines, le pramipexole a significativement diminué le nombre des mouvements périodiques des jambes pendant la nuit.

L'efficacité à long terme a été évaluée dans un essai clinique contrôlé contre placebo. Après 26 semaines de traitement, il a été observé une diminution moyenne ajustée du score total de RLSRS de 13,7 et 11,1 points, respectivement dans les groupes pramipexole et placebo, avec une différence moyenne entre traitements statistiquement significative ($p=0,008$) de -2,6. Les taux des répondeurs CGI-I (bien améliorés, très améliorés) ont été de 50,3% (80 sur 159) et 68,5% (111 sur 162), respectivement sous placebo et pramipexole ($p=0,001$) correspondant à un nombre de patients à traiter (NNT) de 6 patients (IC 95%: 3,5;13,4).

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec 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'utilisation pédiatrique).

Efficacité et sécurité clinique dans la maladie de Gilles de la Tourette

L'efficacité du pramipexole (0,0625-0,5 mg/jour) chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans atteints de la maladie de Gilles de la Tourette a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique à doses flexibles, contrôlée contre placebo, randomisée, en double-aveugle d'une durée de 6 semaines. Au total, 63 patients ont été randomisés (43 dans le groupe pramipexole, 20 dans le groupe placebo). Le critère principal était la modification par rapport à l'état initial du score total des tics (Total Tic Score –TTS) sur l'échelle de sévérité globale des tics de Yale (Yale Global Tic Severity Scale – YGTSS). Aucune différence n'a été observée entre le pramipexole et le placebo pour le critère principal et les critères secondaires d'efficacité qui comprenaient le score total sur l'échelle YGTSS, l'impression globale d'amélioration du patient (Patient Global Impression of Improvement – PGI-I), l'impression globale clinique d'amélioration (Clinical Global Impression of Improvement – CGI-I) ou les impressions globales cliniques de la sévérité de la maladie (Clinical Global Impressions of Severity of

Illness – CGI-S). Les événements indésirables survenant chez au moins 5% des patients du groupe pramipexole et plus fréquemment que chez les patients sous placebo ont été: céphalée (27,9%; 25% sous placebo), somnolence (7,0%; 5,0% sous placebo), nausée (18,6%; 10,0% sous placebo), vomissements (11,6%; 0,0% sous placebo), douleur dans la partie supérieure de l'abdomen (7,0%; 5,0% sous le groupe placebo), hypotension orthostatique (9,3%; 5,0% sous placebo), myalgie (9,3%; 5,0% sous placebo), troubles du sommeil (7,0%; 0,0% sous placebo), dyspnée (7,0%; 0,0% sous placebo) et infection des voies respiratoires supérieures (7,0%; 5,0% sous placebo). D'autres événements indésirables significatifs ayant conduit à la sortie de l'essai clinique des patients qui recevaient le pramipexole ont été: état confusionnel, trouble de la parole et aggravation de l'état (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 du pramipexole sans diminuer la quantité d'absorption. 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 des 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 une tendance à 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 chez le rat et le lapin, mais des effets embryotoxiques ont été mis en évidence chez le rat à des doses maternotoxiques. Étant donné le choix des espèces animales 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

Bétadex
Amidon de maïs
Povidone (K30)
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en OPA-Al-PVC/Al: 10 comprimés par plaquette

Pramipexole EG 0,18 mg comprimés:

Boîtes de 1, 3, 6, 10 ou 20 x 10 plaquettes (10, 30, 60, 100 ou 200 (2 x 100) comprimés)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pramipexole EG 0,18 mg comprimés : BE332875

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

Date de première autorisation de l'autorisation: 11/02/2009

Date de renouvellement de l'autorisation: 15/01/2014

10. DATE D'APPROBATION / DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 03/2024

Date de mise à jour du texte: 02/2024