

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr MYLAN-PRAMIPEXOLE**

Comprimés de dichlorhydrate de pramipexole

Comprimés de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté à 0,25 mg,  
0,5 mg, 1,0 mg et de 1,5 mg

Antiparkinsonien /Agoniste dopaminergique

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Toronto, Ontario  
M8Z 2S6

Date de préparation : le 03 novembre, 2015

N° de contrôle de la soumission : 188569

## Table des matières

<b>PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	3
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	17
SURDOSE.....	20
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	20
CONSERVATION ET STABILITÉ.....	24
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	24
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>26</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	26
ESSAIS CLINIQUES.....	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	29
TOXICOLOGIE.....	32
RÉFÉRENCES .....	46
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR .....</b>	<b>49</b>

# Pr MYLAN-PRAMIPEXOLE

Comprimés de dichlorhydrate de pramipexole

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### SOMMAIRE DES RENSEIGNEMENTS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme /teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés à 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg et 1,5 mg	Crospovidone, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, mannitol, amidon prégélifié, silice colloïdal anhydre et citrate de sodium.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

#### Adultes

Mylan-Pramipexole (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) est indiqué pour :

- le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Mylan-Pramipexole peut être utilisé à la fois lors de la phase précoce de la maladie, sans lévodopa, et à titre de traitement d'appoint à la lévodopa.

**Gériatrie (> 65 ans) :** La plus grande partie du pramipexole (88 %) est éliminée par sécrétion rénale. La fonction rénale se détériorant avec l'âge, la clairance du pramipexole est ralentie, en gériatrie, d'environ 25 à 30 %. L'efficacité et l'innocuité ne semblent pas en être affectées, mais le risque relatif d'hallucinations en est augmenté (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Population particulières, Gériatrie**).

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Par conséquent, l'utilisation de Mylan-Pramipexole n'est pas recommandée chez ce groupe de patients.

### CONTRE-INDICATIONS

- Mylan-Pramipexole (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité connue au médicament ou à l'un des excipients de la préparation (voir **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

## Mises en garde et précautions importantes

### Endormissement subit

Des patients sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et d'autres agents dopaminergiques ont rapporté un endormissement subit durant des activités de la vie quotidienne, y compris la conduite automobile, ce qui a parfois causé des accidents. Bien que certains patients aient rapporté de la somnolence sous pramipexole, d'autres n'ont ressenti aucun signe avant-coureur, de type somnolence excessive, et se croyaient en état de vigilance immédiatement avant l'incident.

Les médecins doivent aviser les patients des cas rapportés d'endormissement subit, et leur rappeler que ces incidents NE surviennent PAS forcément en début de traitement. Les patients doivent également être avisés que l'endormissement subit peut survenir sans avertissement. En cas de somnolence ou d'endormissement subit, les patients devraient communiquer immédiatement avec leur médecin.

Jusqu'à obtention de traitements adéquats de cet effet indésirable grave et imprévisible, il faut aviser les patients de ne pas conduire ni se livrer à toute activité où une perte de vigilance pourrait causer une blessure grave ou un décès (p. ex. : utiliser des appareils dangereux). Le remplacement par d'autres agonistes dopaminergiques pourrait ne pas éliminer ce phénomène puisque l'endormissement subit durant des activités de la vie quotidienne a également été signalé avec ces produits.

Même si une réduction de la dose permet clairement de réduire le degré de somnolence, les données actuelles ne permettent pas de déterminer si une posologie réduite élimine le risque d'endormissement subit durant les activités de la vie quotidienne.

On ignore encore la cause précise de ce phénomène. Mais on sait que de nombreux parkinsoniens présentent des changements de la structure du sommeil, pouvant résulter en hypersomnie diurne ou en endormissement spontané, et que, de plus, les médicaments dopaminergiques peuvent causer de la somnolence.

### **Cancérogénèse et mutagénèse**

Voir les données animales dans la PARTIE II : **TOXICOLOGIE**.

Des études de cancérogénèse de deux ans ont été menées sur le pramipexole chez la souris et le rat. Chez le rat, le pramipexole était administré dans la nourriture, à raison de 0,3, 2 et 8 mg/kg/jour. La dose la plus élevée équivalait à 12,5 fois la dose maximale recommandée en clinique (1,5 mg t.i.d) en fonction de l'ASC. Aucune augmentation significative de l'incidence de tumeur n'a été observée.

On a observé des adénomes des cellules interstitielles du testicule chez le rat : 13 rats sur 50 du groupe témoin A, 9/60 du groupe témoin B, 17/50 du groupe sous 0,3 mg/kg/jour, 22/50 du groupe sous 2 mg/kg/jour, et 22/50 du groupe sous 8 mg/kg/jour. L'hyperplasie des cellules interstitielles et l'augmentation d'incidence des adénomes ont été attribuées à une diminution de la prolactinémie sous pramipexole, diminuant l'expression des récepteurs de l'hormone lutéinisante (LH) des cellules

interstitielles des testicules et causant une augmentation compensatoire de la sécrétion de LH par l'hypophyse. Les mécanismes endocriniens relatifs aux rats ne s'appliquent pas aux humains.

Chez la souris, le pramipexole était administré dans la nourriture, à raison de 0,3, 2 et 10 mg/kg/jour. La dose la plus élevée équivalait à 11 fois la dose maximale recommandée en clinique, selon la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>. Aucune augmentation significative de l'incidence de tumeur n'a été observée.

Le pramipexole s'est avéré non mutagène, après une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, y compris le test d'Ames et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

## **Appareil cardiovasculaire**

### Hypotension

On doit user de prudence en présence de maladie cardiovasculaire grave. Les agonistes dopaminergiques paraissent entraver la régulation systémique de la tension artérielle, ce qui peut provoquer une hypotension orthostatique, surtout durant l'augmentation de la posologie. Des cas d'hypotension orthostatique ont été observés sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté. Il faut donc surveiller étroitement l'apparition de tout signe ou symptôme d'hypotension orthostatique, particulièrement durant l'augmentation de la posologie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) et aviser les patients du risque (voir RENSEIGNEMENTS DESTINÉES AU CONSOMMATEUR).

Toutefois, lors des études sur le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, bien que des effets orthostatiques se soient manifestés chez des volontaires sains, l'incidence rapportée d'hypotension orthostatique cliniquement significative n'était pas plus élevée sous pramipexole que sous placebo. Ce résultat est nettement imprévu compte tenu des données rapportées antérieurement avec d'autres agonistes dopaminergiques.

Ce résultat pourrait représenter une propriété unique du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, mais il pourrait également s'expliquer par les conditions spécifiques de cette étude et par la nature de la population recrutée dans les études cliniques. La dose administrée aux patients y était minutieusement ajustée et les patients souffrant de maladie cardio-vasculaire active ou d'hypotension orthostatique à l'évaluation initiale en étaient exclus.

## **Tissu conjonctif**

### Complications fibreuses

Bien qu'aucun cas n'ait été rapporté sous pramipexole lors du programme de développement clinique, des cas de : fibrose rétropéritonéale, infiltrat pulmonaire, épanchement pleural, épaissement pleural, péricardite et valvulopathie cardiaque, ont été rapportés sous médicaments dopaminergiques dérivés de l'ergot. Ces complications peuvent disparaître après arrêt du médicament, mais pas toujours de manière complète.

On croit que ces événements indésirables proviennent de la structure dérivée de l'ergot de ces médicaments, mais on ignore si d'autres agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot pourraient les produire.

Quelques cas de complications fibreuses, y compris de fibrose péritonéale, de fibrose pleurale et de fibrose pulmonaire, ont été rapportés en pharmacovigilance sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté. Les données sont insuffisantes pour établir une relation de cause à effet entre le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et ces complications, mais on ne peut exclure totalement une contribution du médicament dans de rares cas.

### **Dépendance/Tolérance**

On n'a pas étudié systématiquement le risque d'abus, de tolérance ou de dépendance physique lié au dichlorhydrate de pramipexole monohydraté chez l'animal et chez l'humain. Toutefois, dans un modèle de rat recevant de la cocaïne par auto-administration, l'effet du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté était faible ou inexistant.

### **Systeme nerveux**

#### Dyskinésie

Le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté peut potentialiser les effets secondaires dopaminergiques de la lévodopa et donc causer ou aggraver une dyskinésie. Une diminution de la posologie de lévodopa peut atténuer cet effet secondaire.

#### Syndrome malin des neuroleptiques

Un ensemble de symptômes évoquant le syndrome malin des neuroleptiques (caractérisé par : hyperthermie, rigidité musculaire, altération de l'état de conscience et instabilité autonome), sans autre étiologie évidente, a été signalé lors de diminution rapide, de retrait ou de modification du traitement antiparkinsonien, y compris sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** sur la réduction graduelle de la posologie).

### **Ophtalmologie**

#### Pathologie rétinienne chez les rats albinos

On a rapporté des changements pathologiques (dégénérescence et perte de cellules photoréceptrices) de la rétine chez le rat albinos lors d'une étude de cancérogenèse de 2 ans sur le pramipexole. Ces observations, relevées à la 76<sup>e</sup> semaine, étaient proportionnelles à la dose chez les animaux sous 2 mg/kg/jour (25 rats sur 50, 10 rates sur 50) et sous 8 mg/kg/jour (44 rats sur 50, 37 rates sur 50). L'ASC à ces doses était 2,5 et 12,5 fois plus élevée que l'ASC observée à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 4,5 mg par jour. On n'a observé aucun phénomène de ce genre chez les rats du groupe témoin, ni chez les rats sous 0,3 mg/kg/jour de pramipexole (0,3 fois l'ASC observée chez l'humain sous la DMRH).

Les études montrent qu'une très forte dose de pramipexole (25 mg/kg/jour) réduit le taux d'excrétion des disques des cellules photoréceptrices à bâtonnets de la rétine chez le rat albinos; cette réduction a été associée à la sensibilité accrue de la rétine aux effets nocifs de la lumière chez le rat albinos. Dans une étude comparative, on a observé une dégénérescence et une perte de cellules photoréceptrices chez le rat albinos après 13 semaines sous 25 mg/kg/jour de pramipexole (54 fois la dose clinique la plus élevée en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>) et sous lumière constante (100 lux), mais non chez le rat Brown-Norway exposé à la même dose et à une intensité lumineuse plus élevée (500 lux).

Le rat albinos semblait plus sensible aux effets nocifs du pramipexole et de la lumière que les rats pigmentés. On ignore l'importance possible de cet effet chez l'humain, mais il demeure que les humains albinos (ou atteints d'albinismus oculi) pourraient être plus sensibles au pramipexole que les personnes à pigmentation normale. Par conséquent, ces patients devraient être suivis en ophtalmologie durant leur traitement par le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

## **Psychiatrie**

### Modifications du comportement

Les patients et leurs aidants doivent savoir qu'on a rapporté, sous médicaments dopaminergiques, des comportements anormaux (reflétant un trouble de contrôle des impulsions et des comportements compulsifs), tel que dépendance au jeu, augmentation de la libido, hypersexualité, frénésie alimentaire ou achats compulsifs. Le cas échéant, il faut envisager une réduction de la dose ou un arrêt progressif du traitement.

### Hallucinations

Hallucinations et confusion sont des effets secondaires connus des agonistes dopaminergiques et de la lévodopa. Les hallucinations étaient plus fréquentes lorsque le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté était administré en concomitance avec la lévodopa, dans la phase avancée de la maladie, plutôt qu'en monothérapie dans la phase précoce de la maladie. Les patients doivent être avisés du risque d'hallucinations (surtout visuelles).

Durant les études à double insu, contrôlées par placebo, sur la maladie de Parkinson en phase précoce, on a observé des hallucinations chez 9 % (35 patients sur 388) des patients sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, comparativement à 2,6 % (6 patients sur 235) des patients sous placebo. Durant les études à double insu, contrôlées par placebo, sur la maladie de Parkinson en phase avancée, durant lesquelles les patients recevaient à la fois du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et de la lévodopa, on a observé des hallucinations chez 16,5 % (43 patients sur 260) des patients sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, comparativement à 3,8 % (10 patients sur 264) des patients sous placebo. Les hallucinations étaient assez intenses pour motiver l'arrêt du traitement chez 3,1 % des parkinsoniens en phase précoce et chez 2,7 % des parkinsoniens en phase avancée, comparativement à environ 0,4 % des patients des deux groupes témoin.

Le risque d'hallucinations semble augmenter avec l'âge. Chez des parkinsoniens en phase précoce, le risque d'hallucinations était 1,9 fois plus élevé (chez les moins de 65 ans) et 6,8 fois plus élevé (chez les plus de 65 ans) sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté que sous placebo. Chez les parkinsoniens en phase avancée, le risque d'hallucinations était 3,5 fois plus élevé (chez les moins de 65 ans) et 5,2 fois plus élevé (chez les plus de 65 ans) sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté que sous placebo.

## **Fonction rénale**

Le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté étant éliminé par le rein, il faut user de prudence en prescrivant du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté à des patients en insuffisance rénale (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

## **Système musculosquelettique**

### Rhabdomyolyse

On a observé un seul cas de rhabdomyolyse, chez un parkinsonien de 49 ans en phase avancée sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté. Le patient a été hospitalisé avec une forte augmentation de la CPK (10,631 UI/l). Les symptômes ont disparu après arrêt du traitement.

### **Peau et phanères**

#### Mélanome

Des études épidémiologiques ont démontré que les parkinsoniens présentaient un risque accru (de 2 à 6 fois environ) de présenter un mélanome que la population en général. On ignore si le phénomène est attribuable à la maladie de Parkinson elle-même ou à d'autres facteurs, comme les médicaments utilisés pour traiter la maladie.

Par conséquent, on recommande aux patients sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et aux professionnels de la santé de surveiller régulièrement l'apparition de mélanomes, quelle que soit l'indication du traitement. Idéalement, un examen périodique de la peau devrait être effectué par un professionnel qualifié (p. ex. un dermatologue).

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Aucune étude sur l'effet de la fertilité humaine n'a été menée.

Lors d'études de fertilité chez le rat, une dose de 2,5 mg/kg/jour de pramipexole prolongeait le cycle ovulatoire et inhibait l'implantation. Ces effets ont été associés à une baisse de la prolactinémie, la prolactine étant nécessaire à l'implantation et à la phase précoce de la gestation chez le rat.

Une dose de 2,5 mg/kg/jour de pramipexole inhibait l'implantation. Une dose de 1,5 mg/kg/jour de pramipexole (4,3 fois l'ASC observée chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] de 1,5 mg t.i.d) produisait une incidence élevée de résorption totale des embryons. Ce résultat semble être dû à la réduction de la prolactinémie sous pramipexole. La prolactine est nécessaire à l'implantation et à la phase précoce de la gestation chez le rat, mais non chez le lapin ni chez l'humain. Le risque tératogène associé au pramipexole n'a pu être évalué de façon adéquate, par suite de la perte prématurée des embryons résultant de la perturbation de la gestation. Chez la lapine gravide, des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour administrées durant l'organogenèse (à concentration plasmatique selon l'ASC égale à 71 fois celle observée chez l'humain à la DMRH de 1,5 mg t.i.d) n'ont produit aucune manifestation indésirable sur le développement embryonnaire et fœtal. On observait une inhibition de la croissance des rejetons des rates qui avaient reçu 0,5 mg/kg/jour de pramipexole durant la dernière partie de la grossesse et pendant l'allaitement.

### **Populations particulières**

**Grossesse :** Aucune étude sur le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté n'a été menée auprès de femmes enceintes. Les études de reproduction animale ne permettant pas toujours de prédire la réponse chez l'humain, le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté ne devrait être utilisé durant la grossesse que si les avantages escomptés l'emportent sur les risques potentiels pour le fœtus.

**Allaitement :** On ignore si le pramipexole est excrété dans le lait maternel humain. Le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté inhibant la lactation, il ne faut pas l'administrer aux mères désirant allaiter leur bébé.

Une étude sur dose unique radiomarquée a démontré que des substances dérivées du médicament étaient excrétées dans le lait des rates. La concentration de radioactivité dans le lait était de trois à six fois supérieure à la concentration plasmatique mesurée au même moment.

**Gériatrie (> 65 ans):** La clairance orale totale du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté baisse d'environ 25 à 30 % chez les personnes âgées (65 ans et plus); en effet, la détérioration progressive de la fonction rénale avec l'âge produit une baisse de la clairance rénale du médicament. Ce phénomène entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination d'environ 8,5 à 12 heures (voir **Pharmacocinétique**).

Lors des études cliniques, 40,8 % des patients (699/1 715) avaient entre 65 et 75 ans, et 6,5 % (112/1 715) avaient plus de 75 ans. On observait aucune différence d'efficacité ni d'innocuité entre les patients plus âgés et plus jeunes, à part une augmentation du risque relatif d'hallucinations sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté chez les personnes âgées.

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Aucun test de laboratoire spécifique n'est recommandé dans le suivi de patients sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

### **MALADIE DE PARKINSON**

#### **Généralités**

Lors de la phase d'évaluation du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, avant sa mise en marché, les patients inscrits aux études cliniques étaient des parkinsoniens en phase précoce ou avancée. En plus de différer quant à la gravité et la durée de leur maladie, les deux groupes différaient dans leur emploi concomitant de lévodopa : les patients en phase précoce ne recevaient pas de lévodopa en plus du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, alors que les patients en phase avancée en recevaient.

Le risque d'événements indésirables étant différent dans ces deux populations, les données relatives aux réactions indésirables seront présentées séparément.

Les essais cliniques contrôlés effectués durant la phase d'évaluation précédant la mise en marché (à l'exception d'une étude à dose fixe) comportaient tous une phase d'augmentation de la posologie. Il

était donc impossible d'évaluer adéquatement les effets d'une dose spécifique sur l'incidence des événements indésirables.

### **Réactions indésirables rapportées au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter le taux observé en pratique; ces taux ne doivent pas non plus être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. L'information sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques permettent de préciser les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.*

#### **Réactions indésirables entraînant l'arrêt du traitement**

##### **Maladie de Parkinson en phase précoce**

Environ 12 % des 388 patients sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et 11 % des 235 patients sous placebo ont mis fin à leur traitement par suite de réactions indésirables. Les réactions entraînant le plus souvent l'arrêt du traitement étaient liées au système nerveux, notamment hallucinations (3,1 % sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté par rapport à 0,4 % sous placebo), étourdissements (2,1 % sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté par rapport à 1,0 % sous placebo), somnolence (1,6 % sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté par rapport à 0 % sous placebo), maux de tête et confusion (1,3 % et 1,0 %, respectivement, sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté par rapport à 0 % sous placebo), et à l'appareil digestif (nausées 12,1 % sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté par rapport à 0,4 % sous placebo).

##### **Maladie de Parkinson en phase avancée**

Environ 12 % des 260 patients sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et 11 % des 235 patients sous placebo ont mis fin à leur traitement par suite de réactions indésirables. Les réactions entraînant le plus souvent l'arrêt du traitement étaient liées au système nerveux, notamment hallucinations (2,7 % sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté par rapport à 0,4 % sous placebo), dyskinésie (1,9 % sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté par rapport à 0,8 % sous placebo), étourdissements (1,2 % sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté par rapport à 1,5 % sous placebo), confusion (1,2 % sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté par rapport à 2,3 % sous placebo), et à l'appareil cardiovasculaire (hypotension orthostatique, 2,3 % sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté par rapport à 1,1 % pour le placebo).

#### **Réactions indésirables les plus fréquentes**

Les réactions indésirables dont l'incidence était  $\geq 10$  %, par ordre décroissant de fréquence, étaient les suivantes :

Maladie de Parkinson en phase précoce : nausée, étourdissements, somnolence, insomnie, asthénie et constipation.

Maladie de Parkinson en phase avancée : hypotension orthostatique, dyskinésie, insomnie, étourdissements, hallucinations, blessures accidentelles, rêves anormaux, constipation et confusion.

#### **Incidence des réactions indésirables lors des études contrôlées par placebo**

Le tableau 1 énumère les événements indésirables rapportés sous traitement, durant les études à double insu contrôlées par placebo, par  $\geq 1$  % des patients sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et plus fréquemment que sous placebo. Les réactions indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée. **Tableau 1- Réactions indésirables observées lors des études contrôlées par placebo (Études en phase précoce ou études en traitement d'appoint) - Incidence d'au moins 1 % sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et plus nombreuses que sous placebo.**

Système/Événement indésirable	Phase précoce		Phase avancée	
	Pramipexole N = 388 % observé	Placebo N = 235 % observé	Pramipexole† N = 260 % observé	Placebo† N = 264 % observé
<u>Organisme entier</u>				
Asthénie	14	12	10	8
Cedème généralisé	5	3	4	3
Malaise	2	1	3	2
Réaction impossible à évaluer	2	1	-	-
Fièvre	1	0	-	-
Douleur thoracique	-	-	3	2
Blessure accidentelle	-	-	17	15
<u>Appareil cardiovasculaire</u>				
Hypotension orthostatique	-	-	53	48
<u>Système digestif</u>				
Nausée	28	18	-	-
Constipation	14	6	10	9
Anorexie	4	2	-	-
Dysphagie	2	0	-	-
Sécheresse de la bouche	-	-	7	3
<u>Métabolisme et nutrition</u>				
Cedème périphérique	5	4	2	1
Perte de poids	2	0	-	-
Augmentation de la CPK	-	-	1	0
<u>Appareil musculosquelettique</u>				
Arthrite	-	-	3	1
Tressautements	-	-	2	0
Bursite	-	-	2	0
Myasthénie	-	-	1	0

Système/Événement indésirable	Phase précoce		Phase avancée	
	Pramipexole N = 388 % observé	Placebo N = 235 % observé	Pramipexole† N = 260 % observé	Placebo† N = 264 % observé
<u>Système nerveux</u>				
Étourdissements	25	24	26	25
Somnolence	22	9	9	6
Insomnie	17	12	27	22
Hallucinations	9	3	17	4
Confusion	4	1	10	7
Amnésie	4	2	6	4
Hyperesthésie	3	1	-	-
Dystonie	2	1	8	7
Pensées anormales	2	0	3	2
Baisse de la libido	1	0	-	-
Myoclonie	1	0	-	-
Hypertonie	-	-	7	6
Réaction paranoïaque	-	-	2	0
Délire	-	-	1	0
Troubles du sommeil	-	-	1	0
Dyskinésie	-	-	47	31
Démarche anormale	-	-	7	5
Rêves anormaux	-	-	11	10
<u>Appareil respiratoire</u>				
Dyspnée	-	-	4	3
Rhinite	-	-	3	1
Pneumonie	-	-	2	0
<u>Peau et annexes cutanées</u>				
Affections cutanées	-	-	2	1
<u>Organes des sens</u>				
Vision anormale	3	0	3	1
Accommodation anormale	-	-	4	2
Diplopie	-	-	1	0
<u>Appareil urogénital</u>				
Impuissance	2	1	-	-
Fréquente urinaire	-	-	6	3
Infection urinaire	-	-	4	3
Incontinence urinaire	-	-	2	1

† Patients recevant également de la lévodopa

\* Certains patients peuvent avoir signalé plusieurs réactions indésirables pendant ou après l'étude; ils peuvent donc être inclus dans plus d'une catégorie.

### **Autres réactions indésirables rapportées dans les essais cliniques (≥ 1 %)**

Les autres réactions rapportées par au moins 1 % des patients sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, mais rapportées également ou plus souvent sous placebo comprennent :

#### Maladie de Parkinson en phase précoce

Infection, blessure accidentelle, mal de tête, douleurs, tremblement, douleurs rachidiennes, syncope, hypotension orthostatique, hypertonie, diarrhée, éruption cutanée, ataxie, sécheresse de la bouche,

crampes dans les jambes, contractions musculaires, pharyngite, sinusite, diaphorèse, rhinite, infection urinaire, vasodilatation, syndrome grippal, sialorrhée, maladie dentaire, dyspnée, augmentation de la toux, démarche anormale, miction fréquente, vomissements, réaction allergique, hypertension, prurit, hypokinésie, augmentation de la CPK, nervosité, rêves anormaux oppression thoracique, douleur cervicale, paresthésie, tachycardie, vertiges, changement de la voix, conjonctivite, paralysie, accommodation anormale, acouphène, diplopie et dysgueusie.

#### Maladie de Parkinson en phase avancée

Nausée, douleur, infection, mal de tête, dépression, tremblement, hypokinésie, anorexie, douleurs rachidiennes, dyspepsie, flatulence, ataxie, syndrome grippal, sinusite, diarrhée, myalgie, douleur abdominale, anxiété, éruption cutanée, paresthésie, hypertension, sialorrhée, trouble dentaire, apathie, hypotension, diaphorèse, vasodilatation, vomissements, augmentation de la toux, nervosité, prurit, hyperesthésie, douleur cervicale, syncope, arthralgie, dysphagie, palpitations, pharyngite, vertiges, crampes dans les jambes, conjonctivite et larmoiement.

#### **Réactions indésirables : lien avec l'âge, le sexe et la race**

Parmi les réactions indésirables apparues sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, les hallucinations semblaient liées à l'âge. Aucune différence attribuable au sexe n'a été observée. Le pourcentage de patients de race autre que blanche étant très faible (4 %), l'évaluation des réactions indésirables en fonction de la race était impossible.

#### **Autres réactions indésirables observées durant les études cliniques de Phase II et III**

Le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté a été administré à 1715 sujets durant le programme de développement précédant la mise en marché, dont 782 sujets dans des études contrôlées à double insu. Au cours de ces études, les événements indésirables étaient notés par les investigateurs selon la terminologie de leur choix. Afin de fournir une estimation valable de la proportion des personnes ayant présenté des réactions indésirables, les réactions semblables ont été groupées dans un nombre plus restreint de catégories normalisées à partir d'une terminologie modifiée du dictionnaire COSTART. Ces catégories sont décrites ci-dessous.

Les réactions mentionnées ci-dessous sont survenues chez moins de 1 % des 1715 patients exposés au dichlorhydrate de pramipexole monohydraté. Toutes les manifestations rapportées, à l'exception de celles déjà mentionnées, sont incluses sans égard à la cause.

Les réactions sont énumérées, à l'intérieur de chaque section, par ordre décroissant de fréquence.

**Organisme entier** : fièvre, distension abdominale, raideur de la nuque, aucun effet médicamenteux.

**Appareil cardiovasculaire** : palpitations, angine, arythmie auriculaire, maladie artérielle périphérique.

**Appareil digestif** : changement de couleur de la langue, hémorragie digestive, incontinence fécale.

**Système endocrinien** : diabète.

**Sang et lymphes** : ecchymoses.

**Métabolisme et nutrition** : goutte.

**Appareil musculosquelettique** : bursite, asthénie.

**Système nerveux** : apathie, baisse de la libido, réaction paranoïaque, akinésie, coordination anormale, troubles de l'élocution, hyperkinésie, névralgie

**Appareil respiratoire :** changement de la voix, asthme, hémoptysie.

**Peau et annexes cutanées :** trouble cutané, herpès.

**Organes des sens :** acouphène, dysgueusie, otite moyenne, assèchement oculaire, trouble de l'oreille, hémianopsie.

**Appareil urogénital :** incontinence urinaire, dysurie, trouble de la prostate, calculs rénaux.

Chez certains patients, une hypotension peut survenir en début de traitement, surtout si la posologie de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté est augmentée trop rapidement.

### **Réactions indésirables rapportées en pharmacovigilance**

En plus des événements indésirables rapportés dans le cadre d'études cliniques, les réactions indésirables suivantes ont été identifiées (essentiellement chez des parkinsoniens) après homologation du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté. Ces manifestations étant rapportées de façon volontaire, dans une population dont la taille est incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir une relation de cause à effet avec le médicament.

#### Endormissement subit

Les patients sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté ont signalé, en de rares occasions, un endormissement subit durant des activités de la vie quotidienne, y compris la conduite automobile, ce qui a parfois causé des accidents (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### Comportement anormal

Les données de pharmacovigilance suggèrent que le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté puisse être associé à une augmentation ou à une baisse de la libido et à une hypersexualité.

Une dépendance pathologique (compulsive) au jeu a été décrite dans la documentation de certains agonistes dopaminergiques utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson. Des cas de dépendance pathologique (compulsive) au jeu ont été rapportés chez des patients sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, plus particulièrement sous forte dose. Dépendance au jeu, augmentation de la libido et hypersexualité étaient généralement réversibles après réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Un comportement anormal (reflétant des symptômes de trouble de contrôle des impulsions et de comportements compulsifs), une paranoïa, une augmentation de l'appétit (frénésie alimentaire, hyperphagie), des achats compulsifs et une agitation ont été observés.

Suite à une analyse de données regroupées provenant d'études cliniques et d'une revue de la pharmacovigilance, un hoquet et des troubles visuels (y compris la diplopie) ont été rapportés.

Une sécrétion inappropriée de vasopressine a été rapportée dans des rapports de pharmacovigilance. L'un des critères de diagnostic de sécrétion inappropriée de vasopressine est la présence d'hyponatrémie. Les signes et symptômes d'hyponatrémie comprennent : céphalée, nausée, malaise, léthargie, difficulté à se concentrer, trouble de la mémoire, confusion, faiblesse et déséquilibre pouvant entraîner des chutes. Les cas plus graves et/ou aigus ont été associés à des hallucinations, une syncope, des crises convulsives, un coma, un arrêt respiratoire et le décès.

Une insuffisance cardiaque a été rapportée dans les études cliniques et la pharmacovigilance chez des patients sous pramipexole. Dans le cadre d'une étude pharmaco-épidémiologique, l'administration de pramipexole a été associée à un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque comparativement aux patients qui n'avaient pas reçu de pramipexole. Aucun lien causal entre l'administration de pramipexole et l'insuffisance cardiaque n'a été démontré.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions avec des médicaments**

Les médicaments ont été inscrits au tableau 2 suivant à partir d'informations recueillies dans des études cliniques ou des rapports d'interaction médicamenteuse, ou bien l'ont été à cause de leurs propriétés pharmacologiques. Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Interactions médicamenteuses** pour plus d'information.

Le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté ne se lie que très faiblement aux protéines plasmatiques (< 20 %) et ne subit que peu de biotransformation chez l'humain. L'existence d'interactions médicamenteuses en rapport avec la liaison aux protéines plasmatiques ou avec l'élimination par biotransformation est donc peu probable. Les médicaments inhibant la sécrétion tubulaire active de médicaments basiques (cations), ou bien qui sont éliminés par sécrétion tubulaire active pourraient entrer en interaction avec le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, ce qui pourrait ralentir l'élimination de l'un et/ou l'autre des médicaments.

**Tableau 2 – Interaction médicamenteuses établies ou possibles**

Dichlorhydrate de pramipexole	Effet	Commentaire clinique
<i>Antiparkinsoniens</i>		
Lévodopa/carbidopa	Le pramipexole augmente la C <sub>max</sub> de la lévodopa d'environ 40 %, et diminue la T <sub>max</sub> de 2,5 heures à 0,5 heure. Aucun changement de l'exposition totale (ASC) n'a été observé.  Chez les volontaires sains, la lévodopa/carbidopa n'affecte pas la pharmacocinétique du pramipexole.	L'utilisation concomitante de pramipexole et de lévodopa augmente la fréquence des hallucinations. Il pourrait falloir ajuster la posologie ou mettre fin au traitement.  En augmentant la dose de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté chez les patients parkinsoniens, on recommande de réduire la dose de lévodopa, sans modifier la dose des autres antiparkinsoniens
Sélégiline	Chez les volontaires, la sélégiline n'affecte pas la pharmacocinétique du pramipexole.	
Amantadine	L'amantadine inhibe le système de transport rénal des cations. L'amantadine peut affecter la clairance du pramipexole.	Un ajustement de la dose pourrait être nécessaire. Voir ci-dessous.
<i>Anticholinergiques</i>		
Anticholinergiques	Les anticholinergiques étant principalement éliminés par métabolisme hépatique, les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec le pramipexole sont peu probables.	
<i>Autres médicaments éliminés par voie rénale</i>		
Médicaments éliminés par le système de transport rénal des cations Amantadine Cimétidine Ranitidine Diltiazem Triamterène Vérapamil Quinidine Quinine	Ces médicaments inhibent la sécrétion tubulaire des bases organiques par l'entremise du système de transport des cations. Ils réduisent, à divers degrés, la clairance rénale du pramipexole.	Un ajustement de la dose devrait être considéré lorsqu'un traitement concomitant est nécessaire. Une réduction de la dose pourrait être nécessaire en présence de réactions indésirables, telles que dyskinésie, agitation ou hallucinations.
Médicaments éliminés par le système de transport rénal des anions Probenécide Céphalosporines Pénicillines Indométhacine Hydrochlorothiazide Chlorpropamide	Ces médicaments inhibent la sécrétion tubulaire de bases organiques par l'entremise du système de transport des anions. Il est peu probable qu'ils réduisent la clairance rénale du pramipexole.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Interactions avec les isozymes du cytochrome P-450</i>		
Médicaments métabolisés par les	Les inhibiteurs des enzymes du	

<b>Dichlorhydrate de pramipexole</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
isozymes du cytochrome P-450	<p>cytochrome P-450 ne sont pas susceptibles d'influencer l'élimination du pramipexole.</p> <p>Le pramipexole n'a aucun effet inhibiteur sur les isozymes CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2E1, et CYP 3A4. Une inhibition du CYP 2D6 a été observée, avec un <math>K_i</math> apparent de 30 <math>\mu</math>M, ce qui indique que le pramipexole n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P-450 aux concentrations plasmatiques observées sous la DMRH (1,5 mg t.i.d).</p>	
<i>Agonistes dopaminergiques</i>		
Neuroleptiques, tels que phénothiazines, butyrophénones, thioxanthines	Le pramipexole est un agoniste dopaminergique. Les antagonistes dopaminergiques diminuent ses effets thérapeutiques.	L'administration concomitante n'est pas recommandée.
Métoclopramide		Le pramipexole peut exacerber les symptômes psychotiques.
<i>Divers</i>		
Sédatifs ou alcool	Effets additifs possibles.	En raison des effets additifs possibles, il faut faire preuve de prudence si les patients prennent d'autres médicaments provoquant la somnolence, ou de l'alcool, en association avec le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

### **Interactions avec des aliments**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

### **Interactions avec des plantes médicinales**

Aucune interaction avec des plantes médicinales n'a été établie.

### **Interactions avec des épreuves de laboratoire**

Il n'existe aucune interaction connue entre le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et des épreuves de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Maladie de Parkinson**

Mylan-Pramipexole (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) doit être pris par voie orale trois fois par jour. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.

### **Dose oubliée**

Il faut aviser les patients de ne pas doubler la dose suivante en cas d'oubli d'une dose de médicament, mais de conserver le schéma posologique habituel.

### **Considérations posologiques**

#### **Adultes**

Dans toutes les études cliniques, la posologie était amorcée à un niveau sous-thérapeutique afin d'éviter l'hypotension orthostatique et des réactions indésirables graves. La posologie de Mylan-Pramipexole doit être augmentée progressivement chez tous les patients. La posologie doit être augmentée graduellement afin d'optimiser l'effet thérapeutique tout en minimisant les principales réactions indésirables telles que dyskinésie, nausées, étourdissements et hallucinations.

#### Traitement initial

La posologie de départ recommandée est de 0,375 mg par jour, administrée en trois prises. On recommande d'augmenter ensuite la posologie graduellement, à intervalles d'au moins 5 à 7 jours. Le tableau suivant suggère des paliers d'augmentation de la posologie, à partir de celles utilisées lors des études cliniques :

Tableau 3 : PALIERS D'AUGMENTATION DE LA POSOLOGIE DU PRAMIPEXOLE

Semaine	Dose (mg)	Dose quotidienne maximale (mg)
1	0,125 t.i.d	0,375
2	0,25 t.i.d	0,75
3	0,50 t.i.d	1,5
4	0,75 t.i.d	2,25
5	1,00 t.i.d	3,0
6	1,25 t.i.d	3,75
7	1,50 t.i.d	4,5

#### Traitement d'entretien

Le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté est efficace et bien toléré entre 1,5 et 4,5 mg/jour, administrés en trois prises égales, que ce soit en monothérapie ou en association avec la lévodopa (à raison d'environ 800 mg/jour). Lors d'une étude à dose fixe chez des parkinsoniens en phase précoce, le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté à raison de 3, 4,5 et 6 mg/jour n'était pas significativement plus efficace qu'à la dose de 1,5 mg/jour. Si 1,5 mg/jour ne permet pas d'obtenir l'effet thérapeutique désiré, il est possible qu'une posologie plus élevée procure un avantage thérapeutique additionnel.

Lorsque le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté est associé à la lévodopa, il faut envisager de réduire la dose de lévodopa. Lors de l'étude contrôlée menée auprès de parkinsoniens en phase avancée, la posologie de la lévodopa était réduite en moyenne de 27 % par rapport à sa valeur antérieure.

#### Interruption du traitement

La dose de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté devrait être réduite graduellement à raison de 0,75 mg par jour jusqu'à ce que la dose quotidienne ait été réduite à 0,75 mg. Par la suite, la dose devrait être réduite de 0,375 mg par jour.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

La dose maximale recommandée de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté est de 4,5 mg par jour. On ne recommande pas d'utiliser une posologie de 6 mg/jour de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, en raison de l'incidence plus élevée de certaines réactions indésirables.

#### Association avec la lévodopa

Lors d'association entre pramipexole et lévodopa, on recommande de réduire la posologie de lévodopa durant l'ajustement de la posologie de Mylan-Pramipexole ainsi que durant le traitement d'entretien, afin d'éviter une stimulation dopaminergique excessive.

#### Insuffisance rénale

La clairance du pramipexole étant réduite en présence d'insuffisance rénale (voir **Pharmacocinétique**), la posologie suivante est recommandée dans ce contexte:

Aucune réduction posologique n'est nécessaire lorsque la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 50 mL/min, la dose quotidienne initiale de Mylan-Pramipexole devrait être administrée en deux doses séparées, d'abord à raison de 0,125 mg deux fois par jour (0,25 mg par jour). On ne devrait pas dépasser une dose maximale quotidienne de 2,25 mg de pramipexole.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 15 et 30 mL/min, la dose quotidienne de Mylan-Pramipexole devrait être administrée en une seule dose initiale de 0,125 mg par jour. On ne devrait pas dépasser une dose maximale quotidienne de 1,5 mg de pramipexole.

Le pramipexole n'a pas fait l'objet d'études adéquates chez des patients atteints d'insuffisance rénale très grave (clairance de la créatinine inférieure à 15mL/min et les patients hémodialysés), et il ne devrait donc pas être administré aux patients souffrant d'insuffisance rénale au stade ultime.

En cas de baisse de la fonction rénale en cours de traitement, il faut réduire la dose totale quotidienne de Mylan-Pramipexole d'un pourcentage identique à celui de la baisse de la clairance de la créatinine. Par exemple, si la clairance de la créatinine baisse de 30 %, la dose quotidienne de Mylan-Pramipexole devrait être réduite de 30 %. La dose quotidienne peut être administrée en deux prises si la clairance de la créatinine se situe entre 20 et 50 ml/min ou en une prise si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min.

#### Insuffisance hépatique

Aucune réduction posologique n'est nécessaire.

### Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

## **SURDOSE**

### **Signes et symptômes**

On ne dispose d'aucune donnée sur la surdose massive. Les événements indésirables anticipés résultent du profil pharmacodynamique des agonistes dopaminergiques : nausées, vomissements, hyperkinésie, hallucinations, agitation et hypotension.

Un patient atteint de schizophrénie depuis 10 ans (qui participait à une étude sur la schizophrénie) a pris 11 mg/jour de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté durant deux jours, soit deux à trois fois la dose quotidienne recommandée dans le protocole. Aucune réaction indésirable résultant de la surdose n'a été signalée. La tension artérielle du patient est restée stable, bien que sa fréquence cardiaque soit passée de 100 à 120 battements/minute. Le patient a quitté l'étude à la fin de la 2<sup>e</sup> semaine par suite de manque d'efficacité.

### **Traitement recommandé**

Il n'existe aucun antidote connu à la surdose d'agoniste dopaminergique. En présence de signes de stimulation du système nerveux central, il peut être indiqué d'utiliser de la phénothiazine ou un autre agent neuroleptique de type butyrophénone; l'efficacité de ces médicaments pour neutraliser les effets de la surdose n'a pas été évaluée. Le traitement de la surdose peut nécessiter des mesures générales de soutien, ainsi qu'un lavage gastrique, l'administration de liquides intraveineux et une surveillance de l'ECG. L'hémodialyse ne s'est pas avérée utile.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le pramipexole (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) est un agoniste dopaminergique, non dérivé de l'ergot de seigle, doté d'une forte spécificité *in vitro* pour le sous-groupe D<sub>2</sub> des récepteurs dopaminergiques. Le pramipexole, agoniste complet, présente une plus forte affinité pour le sous-groupe de récepteurs D<sub>3</sub> (abondamment distribué dans la région mésolimbique) que pour les sous-types de récepteurs D<sub>2</sub> ou D<sub>4</sub>. Si l'affinité de pramipexole pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> est marquée, son affinité pour les récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$  est faible; son affinité pour les autres récepteurs dopaminergiques et adrénergiques ainsi que pour les récepteurs de l'histamine, de l'adénosine et des benzodiazépines est négligeable ou non décelable.

La capacité du pramipexole à soulager les signes et les symptômes de la maladie de Parkinson serait liée à sa capacité de stimuler les récepteurs dopaminergiques du corps strié. Cette supposition est corroborée par une inhibition des symptômes parkinsoniens, proportionnelle à la dose, chez des singes rhésus préalablement traités par la neurotoxine N-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), laquelle détruit les inclusions cellulaires de dopamine dans le locus niger.

Chez des volontaires humains, on a observé une baisse de la prolactinémie proportionnelle à la dose.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Après administration orale, le pramipexole est rapidement absorbé, le pic plasmatique étant atteint entre 1 et 3 heures après la prise. La biodisponibilité absolue du pramipexole dépasse 90 %. Le pramipexole peut être administré avec ou sans nourriture. Un repas riche en matières grasses n'affectait pas le taux d'absorption du pramipexole (ASC et  $C_{max}$ ) chez le volontaire sain, mais le pic plasmatique était retardé d'environ une heure ( $T_{max}$ ).

Le pramipexole présente une pharmacocinétique linéaire aux posologies recommandées dans la maladie de Parkinson.

**Distribution :** Le pramipexole est largement distribué, son volume de distribution étant d'environ 500 litres. La liaison aux protéines plasmatiques, inférieure à 20 %, s'effectue surtout avec l'albumine chez l'humain. Le pramipexole est distribué dans les globules rouges comme l'indiquent un rapport érythrocyte/plasma d'environ 2,0, et un rapport sang/plasma d'environ 1,5. L'autoradiographie du corps entier et l'évaluation de la concentration cérébrale chez le rat ont révélé que le pramipexole était largement distribué dans tout l'organisme, y compris le cerveau, en accord avec l'important volume de distribution chez l'humain.

**Biotransformation et excrétion :** Le pramipexole est éliminé principalement par le rein. Environ 88 % d'une dose radiomarquée au  $C^{14}$  étaient récupérés dans l'urine et moins de 2 % dans les fèces après dose orale ou intraveineuse unique, chez des volontaires sains. La demi-vie d'élimination terminale était d'environ 8,5 heures chez des volontaires jeunes (moyenne de 30 ans) et d'environ 12 heures chez des volontaires âgés (70 ans en moyenne). Environ 90 % de la dose radiomarquée au  $C^{14}$  étaient récupérés sous forme de médicament inchangé, et aucun dérivé spécifique n'a été identifié dans les 10 % restants de la dose radiomarquée récupérée. Le pramipexole est l'énantiomère (-) lévogyre et, *in vitro*, on n'a constaté ni inversion chirale ni racémisation mesurables.

La clairance rénale totale du pramipexole est de 400 ml/min environ, soit environ trois fois le taux de filtration glomérulaire. Le pramipexole est donc éliminé par les tubules rénaux, probablement par le système de transport des cations organiques.

### **Populations particulières et états pathologiques**

Le traitement par pramipexole étant débuté à dose sous-thérapeutique, avec augmentation progressive subséquente en fonction de la tolérabilité clinique, afin d'optimiser l'effet thérapeutique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale en fonction du sexe, du

poids ou de l'âge. Cependant, il peut être nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale, laquelle peut entraîner une forte diminution de la capacité à éliminer le pramipexole.

**Patients atteints de la maladie de Parkinson en phase précoce ou avancée :** La pharmacocinétique du pramipexole était comparable entre les patients souffrant de la maladie de Parkinson en phase précoce et ceux en phase avancée.

**Sujets volontaires en santé :** Lors d'une étude clinique menée auprès de sujets volontaires en santé et durant laquelle la dose de pramipexole sous forme de comprimés à libération prolongée avait été augmentée plus rapidement que recommandé (aux 3 jours) jusqu'à la dose de 4,5 mg par jour, une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque a été observée. Cet effet n'a pas été observé durant les études menées auprès de patients.

**Pédiatrie :** La pharmacocinétique du pramipexole n'a pas été évaluée en pédiatrie.

**Gériatrie :** La fonction rénale se détériore avec l'âge. La clairance du pramipexole étant liée à la fonction rénale, la clairance orale totale du médicament était abaissée d'environ 25 à 30 % chez les personnes âgées (65 ans et plus) comparativement aux volontaires sains plus jeunes (moins de 40 ans). La baisse de la clairance du pramipexole entraînait une augmentation de la demi-vie d'élimination d'environ 8,5 heures chez les volontaires jeunes (moyenne de 30 ans), pouvant atteindre 12 heures chez les volontaires âgés (moyenne de 70 ans).

**Sexe :** La clairance rénale du pramipexole est réduite d'environ 30 % chez les femmes, ce qui pourrait résulter surtout de la différence pondérale entre les sexes. Cette baisse de la clairance du pramipexole entraînait une augmentation de 16 à 42 % de l'ASC et de 2 à 10 % de la  $C_{max}$ . Ces différences demeuraient constantes pour les 20 à 80 ans. La différence de demi-vie du pramipexole entre les sexes était inférieure à 10 %.

**Race :** Une analyse pharmacocinétique rétrospective de la population, effectuée à partir de données obtenues de patients atteints de la maladie de Parkinson ayant reçu du pramipexole à libération immédiate, semble indiquer que la clairance orale du pramipexole est 17 % supérieure chez les hommes de race noire comparativement aux hommes de race blanche.

**Insuffisance hépatique :** Les effets possibles de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du pramipexole n'ont pas été évalués, mais ils devraient être minimes. Environ 90 % de la dose radiomarquée au  $C^{14}$  étant retrouvés dans l'urine sous forme de médicament inchangé, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'effet marqué sur l'élimination du pramipexole.

**Insuffisance rénale :** La clairance du pramipexole était abaissée d'environ 75 % dans l'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine d'environ 20 ml/min) et d'environ 60 % dans l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine d'environ 40 ml/min), par rapport aux volontaires sains. On recommande d'abaisser la posologie de départ et d'entretien dans l'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Mesurée chez les patients de degré variable d'insuffisance rénale, la clairance du pramipexole est bien corrélée à la clairance de la créatinine. Par conséquent, on peut utiliser la clairance de la créatinine pour

prédire le degré de baisse de la clairance du pramipexole. La clairance du pramipexole étant encore plus faible chez les patients sous dialyse (N=7) qu'en cas d'insuffisance rénale grave, l'administration du pramipexole n'est pas recommandée en présence d'insuffisance rénale terminale.

## **Interactions avec des médicaments**

### Anticholinergiques

Les anticholinergiques étant principalement éliminés par biotransformation hépatique, des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec le pramipexole sont peu probables.

### Antiparkinsoniens

Chez des volontaires (N=11), la sélégiline n'affectait pas la pharmacocinétique du pramipexole. L'analyse pharmacocinétique par sous-groupes semblait indiquer que l'amantadine pouvait influencer la clairance orale du pramipexole (N=54). La lévodopa/carbidopa n'affectait pas la pharmacocinétique du pramipexole chez des volontaires (N=10). Le pramipexole n'affectait ni l'absorption (ASC) ni l'élimination de la lévodopa/carbidopa, bien qu'il ait augmenté la  $C_{max}$  de la lévodopa d'environ 40 %, et diminué la  $T_{max}$  de 2,5 à 0,5 heure.

Durant la phase d'augmentation de la posologie du pramipexole, dans la maladie de Parkinson, on recommande de réduire la dose de lévodopa sans changer la dose des autres agents antiparkinsoniens.

### Cimétidine

La cimétidine, inhibiteur avéré de la sécrétion tubulaire rénale de bases organiques, à travers le système de transport des cations, augmentait l'ASC du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté de 50 % et sa demi-vie d'élimination de 40 % chez des volontaires (N=12).

### Probénécide

Le probénécide, inhibiteur avéré de la sécrétion tubulaire rénale d'acides organiques, à travers le système de transport des anions, n'affectait pas la pharmacocinétique du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté chez des volontaires (N=12).

### Autres médicaments éliminés par voie rénale

Les médicaments sécrétés par le système de transport rénal des cations (p. ex. : amantadine, cimétidine, ranitidine, diltiazem, triamtère, vérapamil, quinidine et quinine) peuvent diminuer la clairance orale de pramipexole, et par conséquent, peuvent nécessiter un ajustement posologique du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté. Lors d'utilisation concomitante de ce type de médicament (dont l'amantadine), on recommande de surveiller l'apparition de signes d'hyperstimulation dopaminergique, tels que dyskinésies, agitation ou hallucinations. Le cas échéant, une réduction de la posologie s'impose. Les médicaments sécrétés par le système de transport rénal des anions (p. ex., céphalosporines, pénicillines, indométhacine, hydrochlorothiazide et chlorpropamide) ne devraient pas affecter la clairance orale du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

### Interactions avec les enzymes du cytochrome P-450

Les inhibiteurs des enzymes du cytochrome P-450 ne devraient pas affecter l'élimination du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté puisque le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté n'est pas significativement métabolisé par ces enzymes, ni *in vivo* ni *in vitro*. Le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté n'inhibe pas les isozymes CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2E1 ni CYP 3A4. On a observé une inhibition du CYP 2D6, dont la Ki était d'environ 30 µM, ce qui suggère que le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P-450 aux concentrations plasmatiques observées sous posologie maximale recommandée (1,5 mg trois fois par jour).

#### Agonistes dopaminergiques

Le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté étant un agoniste dopaminergique, son efficacité peut être réduite par les antagonistes dopaminergiques tels que les neuroleptiques (phénothiazines, butyrophénones, thioxanthines) ou le métoclopramide; ces médicaments ne devraient donc généralement pas être administrés en association avec le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

#### Divers

En raison d'effets additifs possibles, il faut user de prudence avec l'alcool ainsi qu'avec d'autres médicaments provoquant la somnolence, en association avec le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, et également en présence de médicaments augmentant la concentration plasmatique du pramipexole (p. ex., la cimétidine).

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante contrôlée de 15 °C à 30 °C. Protéger de la lumière et de l'humidité. Les comprimés doivent être conservés dans le contenant original jusqu'à l'utilisation.

### **INSTRUCTIONS DE MANUTENTION SPÉCIALES**

Le produit devrait être distribué dans son contenant original.

### **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

#### **Formes pharmaceutiques offertes :**

Les comprimés Mylan-Pramipexole sont disponibles en 4 teneurs :

**0,25 mg:** Un comprimé blanc à blanc cassé, biconvexe, de forme ovale portant la gravure «PX2» sur une face et «M» sur un côté de la rainure sur l'autre face.

**0,5 mg:** Un comprimé blanc à blanc cassé, biconvexe, de forme ovale portant la gravure «PX3» sur une face et «M» sur un côté de la rainure sur l'autre face.

**1,0 mg:** Un comprimé blanc à blanc cassé, biconvexe, de forme ovale portant la gravure «M sur PX4» sur une face et une simple rainure sur l'autre face.

**1,5 mg:** Un comprimé blanc à blanc cassé, biconvexe, de forme ovale portant la gravure «M sur PX5» sur une face et une simple rainure sur l'autre face.

**Composition :**

Chaque comprimé renferme 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg ou 1,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté en tant qu'ingrédient médicamenteux (actif).

En outre, les comprimés Mylan-Pramipexole contiennent aussi les ingrédients non médicamenteux suivants : crospovidone, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, mannitol, amidon prégélifié, silice colloïdale anhydre et citrate de sodium.

**Emballage :**

Les comprimés Mylan-Pramipexole sont disponibles en flacons de PEHD de 90.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

**Substance pharmaceutique :** Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté

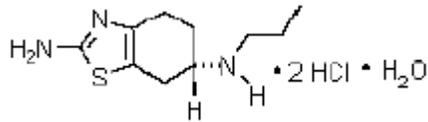
**Dénomination commune :** Pramipexole (DCI/USAN)

**Nom chimique :**

1. (S)-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothiazole dihydrochloride monohydrate
2. (S)-4,5,6,7-tetrahydro-N<sup>6</sup>-propyl-2,6-benzothiazolodiamine dihydrochloride monohydrate

**Formule moléculaire et poids moléculaire :** C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>OS (302,27 g/mol)

**Structure moléculaire :**



### Propriétés

**physicochimiques :** Le dichlorhydrate de pramipexole est une poudre cristalline blanche à blanc cassé.  
Le pramipexole est soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol, pratiquement insoluble dans le N, N-diméthylformamide, le chloroforme et le dichlorométhane.  
Il a une plage de fusion comprise entre 280 - 290 ° C avec décomposition.  
Son pH se situe entre 3,0 et 4,0.  
Les constantes de dissociation sont  $\text{pK}_{\text{a}1} = 5,0$  et  $\text{pK}_{\text{a}2} = 9,6$   
Son pouvoir rotatoire se situe entre -64 ° et -68 °  
Le coefficient de partage est  $\log D = 0,87$

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude a été menée dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés Mylan Pramipexole (dichlorhydrate de pramipexole) par rapport au produit de référence, les comprimés Mirapex<sup>®</sup>, selon le plan d'étude suivant :

**L'étude à jeun : Étude # BA09101129-01** : Une étude de bioéquivalence de type croisé, randomisée, en insu, à dose unique, comptant deux périodes et deux traitements, a été menée pour comparer Mylan-Pramipexole en comprimés à 0,25 mg, (Mylan Pharmaceuticals ULC) et Mirapex<sup>®</sup> en comprimés à 0,25 mg (Boehringer Ingelheim Canada Ltée) auprès d'une vingtaine de sujets sains de sexe masculin, à jeun. Les résultats sont présentés ci-dessous.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Dichlorhydrate de pramipexole (1 x 0,25 mg) À partir de données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (%CV)				
Paramètres	Test*	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	5273,555 5352,3 (17,0)	5261,699 5356,7 (19,9)	100,23	94,69 – 106,08
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	5746,233 5823,5 (16,2)	5921,609 6029,5 (19,7)	97,04	89,16 – 105,61
C <sub>max</sub> (ng/mL)	427,512 432,4 (15,0)	413,230 418,3 (15,6)	103,46	99,73 -107,32
T <sub>max</sub> <sup>€</sup> (h)	2,750 (1,750-6,000)	2,500 (1,750-5,000)		
T <sub>1/2</sub> <sup>€</sup> (h)	7,841 (15,655)	8,687 (43,633)		

\* Comprimés de Mylan-Pramipexole 0,25 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC)

<sup>†</sup> Comprimés de Mirapex<sup>®</sup> 0,25 mg (Boehringer Ingelheim Canada Ltd.) achetés au Canada

<sup>§</sup> Exprimé sous forme de médiane (intervalle)

<sup>€</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (CV%)

### Maladie de Parkinson

#### **Données démographiques et plan des études**

Jusqu'au 29 février 1996, 1715 patients ont été exposés au dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, dont 669 durant plus d'un an et 222 durant plus de deux ans.

L'efficacité du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté dans la maladie de Parkinson a été évaluée dans un programme de développement international composé de sept essais randomisés contrôlés. Trois de ces essais ont été menés auprès de parkinsoniens en phase précoce ne recevant pas

de lévodopa; quatre ont été menés auprès de patients en phase avancée sous lévodopa. Parmi l'ensemble des essais cliniques, trois études de Phase III fournissent les données les plus robustes sur l'efficacité du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté contre la maladie de Parkinson, avec ou sans traitement concomitant de lévodopa. Deux de ces études portaient sur la phase précoce de la maladie de Parkinson (sans lévodopa) et l'une portait sur la phase avancée de la maladie (avec lévodopa concomitante à dose maximale tolérée).

### Résultats des études

Toutes les études utilisaient, comme paramètre principal d'évaluation, l'échelle UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) ou au moins l'une des composantes de cette échelle.

#### Maladie de Parkinson en phase précoce

Dans les deux études sur la maladie de Parkinson en phase précoce, la durée moyenne de la maladie était de 2 ans, l'exposition antérieure à la lévodopa était limitée ou nulle, et les patients ne présentaient ni dyskinésie ni alternance dyskinésie-bradykinésie (phénomène « on-off »), caractéristiques de la phase avancée de la maladie.

L'un des essais était une étude randomisée à double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, dans laquelle les patients recevaient soit du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté (N = 164) ou un placebo (N = 171). Une phase d'augmentation progressive de la posologie de 7 semaines était suivie d'une phase d'entretien de 6 mois. Les patients pouvaient recevoir de la sélégiline et/ou des anticholinergiques, mais aucun dérivé de la lévodopa. La posologie de départ du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté était de 0,375 mg/jour, avec augmentation jusqu'à la dose maximale tolérée, sans dépasser 4,5 mg/jour en trois prises quotidiennes. À la fin de la période d'entretien de 6 mois, l'amélioration moyenne du score UPDRS Partie II (activités de la vie quotidienne [AVQ]) était de 1,9 sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et de -0,4 sous placebo. L'amélioration moyenne du score UPDRS Partie III (fonction motrice) était de 5,0 sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et de -0,8 sous placebo. Ces différences étaient statistiquement significatives. La posologie quotidienne moyenne de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté durant la phase d'entretien était de 3,8 mg/jour.

La différence moyenne de posologie quotidienne entre les sexes était inférieure à 10 %. La posologie moyenne des patients de plus de 75 ans (N = 26) était la même que celle des patients plus jeunes.

La seconde étude sur la maladie de Parkinson en phase précoce était un essai randomisé à double insu, contrôlé par placebo, en groupes parallèles, qui portait sur la relation dose-réponse. Une phase d'augmentation progressive de la posologie de 6 semaines était suivie d'une phase d'entretien de 4 semaines. En tout, 264 patients y étaient inscrits. Les patients pouvaient recevoir de la sélégiline, des anticholinergiques, de l'amantadine, seuls ou en association, mais aucun dérivé de la lévodopa. Les patients étaient affectés au hasard à recevoir l'une de 4 posologies fixes de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté (1,5 mg, 3,0 mg, 4,5 mg ou 6,0 mg) ou un placebo. On n'a démontré aucune relation dose-réponse. La différence entre les traitements, telle qu'évaluée par l'échelle UPDRS Parties II et III était statistiquement significative en faveur du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté à toutes les posologies.

Dans les deux études portant sur la maladie de Parkinson en phase précoce, on ne relevait aucune différence d'efficacité fondée sur l'âge ou le sexe. Le degré de réponse au pramipexole des patients sous sélégiline ou sous anticholinergiques ne différait pas de celle des patients ne prenant pas ces médicaments.

On ne dispose pas actuellement d'études comparant le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté à la lévodopa.

### Maladie de Parkinson en phase avancée

Les études sur la maladie de Parkinson en phase avancée utilisaient, comme paramètre principal d'évaluation, l'échelle UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) et un journal quotidien quantifiant la durée des phases de dyskinésie (« on ») et de bradykinésie (« off »).

Les patients (N = 181 sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté; N = 179 sous placebo) étaient atteints depuis 9 ans en moyenne, avaient été exposés à la lévodopa depuis 8 ans en moyenne, recevaient de la lévodopa concomitante durant l'essai et présentaient une alternance dyskinésie-bradykinésie. Les patients pouvaient recevoir également de la sélégiline, des anticholinergiques, de l'amantadine ou une association de ces médicaments. Une phase d'augmentation progressive de la posologie de 7 semaines était suivie d'une phase d'entretien de 6 mois. La posologie de départ de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté était de 0,375 mg/jour avec augmentation jusqu'à la dose maximale tolérée, sans dépasser 4,5 mg/jour en trois prises quotidiennes. À la fin de la période d'entretien de 6 mois, l'amélioration moyenne du score UPDRS Partie II (activités de la vie quotidienne [AVQ]) était de 2,7 sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et de 0,5 sous placebo. L'amélioration moyenne du score UPDRS Partie III (fonction motrice) était de 5,6 sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et de 2,8 sous placebo. Ces différences étaient statistiquement significatives. La posologie quotidienne moyenne de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté durant la phase d'entretien était de 3,5 mg/jour. La posologie de lévodopa pouvait être réduite en cas d'apparition de dyskinésie ou d'hallucinations. La posologie de lévodopa a dû être réduite chez 76 % des patients sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et chez 54 % des patients sous placebo. En moyenne, le pourcentage de diminution était de 27 % sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et de 5 % sous placebo.

La posologie quotidienne moyenne des femmes était environ 10 % inférieure à celle des hommes. La posologie moyenne des patients de plus de 75 ans (N = 26) était environ 10 % inférieure à celle des patients plus jeunes.

Le nombre moyen d'heures de bradykinésie (périodes « off ») au départ était de 6 heures environ dans les deux groupes. Durant l'étude, le nombre moyen d'heures de bradykinésie était de 4 sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté alors qu'il était demeuré à 6 sous placebo.

On ne décelait aucune différence d'efficacité fondée sur l'âge ou le sexe.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Études de liaison aux récepteurs**

Les études précliniques comparant l'activité pharmacologique et la liaison aux récepteurs (déplacement de [<sup>3</sup>H]spiropéridol tritié) du pramipexole sous forme de racémate à celle de ses isomères optiques ont démontré la supériorité de l'énantiomère lévogyre (-).

Les études sur récepteurs humains clonés, exprimés sur culture de cellules ovariennes de hamster chinois (CHO), montrent que dans la sous-famille des récepteurs D<sub>2</sub>, récemment découverte, le pramipexole présente une affinité de liaison supérieure pour le sous-type D<sub>3</sub> (K<sub>i</sub> = 0,5 nM).

L'affinité du pramipexole pour le récepteur D<sub>3</sub> est 5 à 10 fois plus marquée que son affinité pour les sous-types à forte affinité D<sub>2S</sub>, D<sub>2L</sub> et D<sub>4</sub> (K<sub>i</sub> = 3,3, 3,9 et 5,1, respectivement). Comme avec les autres agonistes dopaminergiques, l'exposition du récepteur à un analogue non hydrolysable de la GTP diminue beaucoup moins l'affinité du pramipexole pour le récepteur D<sub>3</sub> cloné que pour les sous-types clonés D<sub>2</sub> ou D<sub>4</sub>. Ce phénomène indique une faible liaison du récepteur D<sub>3</sub> au système de second messager des protéines G des cellules ovariennes de hamster chinois.

Par ailleurs, le pramipexole présente une faible affinité pour les récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$ , et une affinité très faible pour les récepteurs histaminiques H<sub>2</sub> et les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub>. Son affinité pour les autres récepteurs dopaminergiques, adrénergiques, histaminiques, sérotoninergiques, cholinergiques ainsi que pour les récepteurs du glutamate, de l'adénosine et des benzodiazépines est négligeable ou non décelable.

Afin d'évaluer la distribution des sites de liaison du pramipexole dans le cerveau de rat, on a utilisé l'autoradiographie de la liaison du [<sup>3</sup>H]pramipexole tritié (5 nM, 62 Ci/mmol) aux récepteurs. La plus forte concentration de sites de liaisons marqués au [<sup>3</sup>H]pramipexole tritié se trouvait dans les îlots de Calleja, dont on croyait jusqu'ici qu'ils contenaient de l'ARN messager D<sub>3</sub>, mais non D<sub>2</sub> ni D<sub>4</sub>. La liaison au [<sup>3</sup>H]pramipexole tritié était également importante dans d'autres régions mésolimbiques, telles que le noyau accumbens, le tubercule olfactif et les amygdales. On retrouvait également une concentration importante de liaison au [<sup>3</sup>H]pramipexole tritié dans le noyau caudé, mais toutefois moins que dans les régions mésolimbiques. Les régions striées présentent un rapport d'ARN messager D<sub>2</sub>:D<sub>3</sub> supérieur à celui des régions mésolimbiques. On trouvait également moins de sites de liaison au [<sup>3</sup>H]pramipexole tritié dans l'AVT et la substantia nigra, deux régions riches en neurones dopaminergiques. Bien qu'une grande partie de la liaison au [<sup>3</sup>H]pramipexole tritié révèle sans doute la présence de récepteurs D<sub>2</sub>, l'importance de la liaison dans les régions mésolimbiques pourrait révéler une affinité préférentielle du pramipexole pour les récepteurs de sous-type D<sub>3</sub>.

## **Études animales**

### Antagonisme envers l'akinésie induite par la réserpine

La réserpine produit une déplétion des monoamines, notamment de la dopamine. Les animaux traités sont essentiellement akinétiques, mais ils peuvent être activés par les agonistes de la dopamine.

Le pramipexole (30  $\mu$ mol/kg = 9 mg/kg IP) stimulait l'activité locomotrice chez la souris réserpinisée. Ces données appuient l'hypothèse d'une stimulation post synaptique des récepteurs dopaminergiques dans les noyaux gris centraux par le pramipexole.

### Antagonisme envers la catalepsie induite par l'halopéridol

L'halopéridol, antagoniste des récepteurs dopaminergiques, induit diminution des mouvements, rigidité et catalepsie chez le rat. On considère la catalepsie comme fortement corrélée aux effets secondaires de type parkinsonien induits par les neuroleptiques.

Dans une étude, on a injecté à des rats de l'halopéridol à raison de 1 mg/kg. Les rats étaient considérés cataleptiques s'ils demeuraient immobiles, les pattes antérieures posées sur une barre élevée de 6 à 8 cm, durant au moins 30 secondes, deux heures après avoir reçu l'halopéridol. Le pramipexole supprimait la catalepsie de manière proportionnelle à la dose, la DE<sub>50</sub> s'établissant à 4,4 mg/kg par voie sous-cutanée.

Dans une autre étude, on évaluait la catalepsie produite par l'halopéridol (5 µmol/kg s.c. = 2 mg/kg) en mesurant combien de temps les rats demeuraient immobiles, les pattes antérieures posées sur un cube de bois. Le pramipexole (50 µmol/kg = 15.1 mg/kg) inhibait totalement la catalepsie.

#### Comportement rotatoire de rats porteurs de lésion cérébrale induite par la 6-hydroxydopamine (6-OHDA)

Lorsque l'on injecte de la 6-OHDA unilatéralement dans le faisceau médian du télencéphale de rats, il se produit une dégénérescence présynaptique des neurones dopaminergiques, laquelle rend les animaux Parkinsoniens d'un seul côté du corps. Les neurones post synaptiques au site de la lésion deviennent hypersensibles aux agonistes de la dopamine. Lorsque l'on administre des agonistes de la dopamine à de tels rats, on peut observer un comportement rotatoire controlatéral. Le nombre de rotations est mesuré par un rotamètre.

L'étude initiale comparait le pramipexole à l'apomorphine, à raison de 0,01 à 0,1 mg/kg. Deux antagonistes dopaminergiques sélectifs pour les récepteurs D<sub>1</sub> (le SCH 23390) et D<sub>2</sub> (l'halopéridol) ont servi à déterminer le sous-groupe de récepteurs en cause. Tous les composés étaient administrés par voie sous-cutanée.

Le pramipexole (DE<sub>50</sub> 0,026 mg/kg, effet maximal 80 à 140 minutes après administration) et l'apomorphine (DE<sub>50</sub> 0,030 mg/kg, effet maximal 5 à 65 minutes après administration) induisait un mouvement rotatoire controlatéral chez les rats traités au 6-OHDA. Les effets de l'apomorphine cessaient après 80 minutes, tandis que le pramipexole demeurait efficace durant toute la période d'enregistrement de 2 heures.

Un prétraitement de 0,05 mg/kg d'halopéridol atténuait les effets du pramipexole (0,05 mg/kg). La très forte dose de 2 mg/kg de SCH 23390 inhibait également l'effet du pramipexole, mais à un degré moindre.

Une autre étude a confirmé la puissance et la durée des effets du pramipexole dans ce modèle animal de la maladie de Parkinson; l'effet maximal survenait sous 0,3 µmol/kg (= 0.09 mg/kg) s.c. Les doses plus élevées produisaient moins d'effet.

#### Parkinson induit par la MPTP chez le singe Rhésus

La MPTP (n-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) est une neurotoxine hautement sélective détruisant les corps cellulaires dopaminergiques dans la zona compacta du locus niger. La carence prolongée de dopamine dans le locus niger produit un syndrome évoquant un parkinsonisme grave tel qu'observé en clinique. Les effets de la MPTP sont irréversibles. Par suite de dénervation chronique, les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> post synaptiques deviennent hypersensibles. Tout effet présynaptique d'un composé dans le locus niger est exclu dans ce modèle, puisque les neurones présynaptiques sont détruits.

Le pramipexole (0.03 à 0.1 mg/kg i.m.) renverse de manière proportionnelle à la dose les symptômes parkinsoniens des singes Rhésus traités à la MPTP. La dose éliminant les symptômes chez 50 % des animaux (DE<sub>50</sub>) était de 0,045 mg/kg i.m. La dose de 0,06 mg/kg était efficace chez tous les animaux. L'activité locomotrice des animaux, enregistrée par un appareil électronique fixé à un bras, redevenait normale et ne dépassait pas l'activité observée chez des singes non traités à la MPTP. On n'observait ni mouvement stéréotypé, ni excitation, salivation ou sédation anormales dans la fourchette posologique évaluée. La dose de 0,1 mg/kg i.m. était efficace durant plus de 5 heures.

Dans une autre étude, on a évalué l'effet de doses orales de 0,05 à 0,1 mg/kg de pramipexole sur des singes Rhésus traités à la MPTP. Sous 0,075 mg/kg, le pramipexole renversait complètement les symptômes parkinsoniens durant 5 à 24 heures.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité à court terme

La toxicité à court terme du pramipexole a été étudiée chez la souris, le rat et le chien, après une dose unique par voie orale ou intraveineuse. L'administration de pramipexole était suivie d'une période d'observation de 14 jours. Les données comparatives de mortalité sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU 4: COMPARAISON DE LA DL<sub>50</sub> ENTRE ESPÈCES

<i>Souche</i>	<i>Groupes de départ</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg)</i>	<i>DL<sub>50</sub> approximative en mg/kg (Intervalle de confiance à 95 %)</i>
Études chez la souris				
Chbi : NMRI	5M, 5F	Orale	1400, 2000	M, F : 1700
Chbi : NMRI	5M, 5F	Intraveineuse	100, 125, 160, 200	M : 155 F : 188,3 (151,9-194,9) M, F : 168,8 (150,8-195,2)
Chbi : NMRI	5M, 5F	Intraveineuse	0, 70, 100 (dans PEG 20 %)  100 (dans solution saline à 0,9 %)	Dans PEG 20 % : M : 94,4 F : 87,9 M, F : 90,6  Dans solution saline à 0,9 %: Mortalité = 0, donc DL indéterminée.
Études chez le rat				
Chbb : THOM	5M, 5F	Orale	100, 200, 200, 400, 560, 800	M : > 800 F : > 548,0 M, F : > 809,4
Chbb : THOM	5M, 5F	Intraveineuse	100, 140, 140, 180, 225	M, F : 210
Études chez le chien				
Chbi : Beagle	1M, 1F	Orale	0,001; 0,01; 0,1; 1,0	Indéterminée
Chbi : Beagle	1M, 1F	Intraveineuse	0,001; 0,003; 0,005; 0,01	Indéterminée

Les symptômes cliniques après administration chez le rat et la souris comprenaient ataxie, convulsions, dyspnée, tachycardie, mobilité réduite, nervosité accrue ou hyperactivité. Chez le chien, l'administration orale ou intraveineuse produisait des vomissements fréquents et prolongés.

### Toxicité à long terme

On a évalué les effets à long terme du pramipexole chez le rat, le cochon miniature et le singe. Les études déterminantes sont résumées au tableau 5.

<b>TABLEAU 5 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME</b>					
<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
Rat Crl : (WI) BR	20 M, 20 F dans le groupe témoin et le groupe de 25 mg/kg, 10M 10 F dans les autres groupes	Orale, gavage (en solution salée)	0, 0,5, 4, 25	13 semaines avec une période post-traitement de 8 semaines pour les groupes témoins et le groupe de 25 mg/kg	<p>Des morts non prévues sont survenues chez 3F témoins, 1M et 1F sous 4 mg/kg, 1M et 1F sous 25 mg/kg et chez une femelle moribonde sous 0,5 mg/kg. L'incidence et la distribution des morts n'étaient liées ni à la dose ni au traitement.</p> <p>Les signes cliniques comprenaient sédation légère chez les mâles sous 0,5 mg/kg et augmentation de l'activité spontanée chez tous les autres animaux traités. On observait une diminution du gain de poids et une augmentation de la consommation d'eau chez les mâles sous 4 mg/kg, alors que les femelles du même groupe présentaient une augmentation de la consommation d'aliments, une réduction du taux de cholestérol, une augmentation du poids des ovaires, une diminution du poids de la rate, une augmentation du volume des corps jaunes (à l'histologie) et une déplétion lipidique du cortex surrénalien.</p> <p>Sous 25 mg/kg, tous les changements notés sous 4 mg/kg étaient présents. De plus, on observait une augmentation de la consommation d'eau chez les mâles et une augmentation correspondante de la production d'urine. On notait également une</p>

**TABLEAU 5 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME**

<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
					<p>augmentation relative légère et réversible du taux de granulocytes avec baisse correspondante du taux des lymphocytes chez les femelles (13e semaine); baisse du taux de cholestérol, des triglycérides et des phospholipides chez les deux sexes; diminution du taux sérique d'acide gras chez les mâles; réduction du poids du thymus chez les femelles, et rétention de liquide dans l'utérus.</p> <p>On n'observait ni effet oculaire nocif ni perturbation de l'analyse d'urine attribuable au traitement.</p> <p>Tous les effets induits par le médicament avaient disparu après 8 semaines de récupération. La DSE du pramipexole chez le rat, telle que définie dans cette étude, s'établissait à 0,5 mg/kg/jour.</p>
Rat Chbb : THOM	20 M, 20 F	Orale, régime alimentaire	0, 0,5, 3, 15	52 semaines	<p>Six morts intercurrentes (2 F du groupe témoin, 2 M du groupe de 0,5 mg/kg; 2 M, 1 F du groupe de 15 mg/kg) et 2 sacrifices d'animaux mourants (1 M du groupe témoin, 1 M du groupe de 15 mg/kg) sont survenus. Les trois animaux ayant reçu la dose élevée sont morts durant ou après la prise de sang.</p> <p>À la dose de 0,5 mg/kg, aucun changement toxique n'a été noté. Les effets pharmacologiques comprenaient une plus grande activité diurne et nocturne, surtout chez les femelles. Chez les femelles, une augmentation de la consommation alimentaire avec une diminution du gain pondéral, une légère réduction du cholestérol</p>

**TABLEAU 5 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME**

<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
					<p>sérique et des triglycérides, une légère augmentation du poids des ovaires et une granulocytose relative (aucun n'étant accompagné de changements histopathologiques pertinents) ont été observées. Dans le groupe de 3 mg/kg, les mêmes changements ont été observés, mais à un degré plus intense. Une consommation alimentaire, une réduction du gain pondéral, une légère réduction des triglycérides ont également été observées chez les mâles. Chez les femelles, une légère thrombocytopénie et une légère élévation de la TGPS, de la TGOS, de la PA et de l'urée ont été observées. Le poids des ovaires était légèrement élevé, indiquant une hypertrophie légère à marquée des corps jaunes observée à l'histologie chez 18 animaux sur 20. Chez les femelles seulement, une réduction significative du poids absolu du thymus et une augmentation non significative du poids des surrénales, sans changement histologique, ont été notées. En même temps qu'une prolifération de l'épithélium glandulaire chez les femelles ayant reçu une dose moyenne ou une dose élevée, la morphologie tubulo-alvéolaire typiquement femelle des glandes mammaires s'est modifiée en profil glandulaire lobulo-alvéolaire typiquement mâle ou lobulo-alvéolaire/tubulo-alvéolaire d'apparence mâle/femelle mélangée. L'activité sécrétoire du profil glandulaire modifié était inaperçue et corroborait les effets d'inhibition de la</p>

**TABLEAU 5 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME**

<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
					<p>prolactine du composé. Ces changements reflètent un aspect physiologique du développement mammaire attribuable à un déséquilibre hormonal provoqué par l'effet d'inhibition de la prolactine du pramipexole associé à la durée prolongée du traitement. Les glandes mammaires des rats mâles n'ont pas été touchées.</p> <p>À la dose de 15 mg/kg, tous les changements observés dans le groupe de 3 mg/kg ont été remarqués, à un degré plus prononcé, exception faite de l'augmentation de la consommation alimentaire chez les mâles qui est demeurée à un niveau comparable aux groupes témoins dans le groupe ayant reçu la dose élevée. D'autres observations dans le groupe à dose élevée comprenaient une hémorragie vaginale et une augmentation significative du poids des surrénales chez les femelles; une diminution significative du poids du foie (sans modifications histologiques) et une dilatation/inclusion oesophagienne chez 2 mâles sur 20. Du point de vue histologique, une pyométrie a été observée plus souvent chez le groupe de 15 mg/kg/jour. Une déplétion des lipides corticosurrénaux et/ou des substances de biréfringence a été détectée chez quelques femelles à la dose de 15 mg/kg.</p> <p>Un examen pharmacologique chronique a révélé une augmentation de l'activité spontanée chez tous les animaux traités (particulièrement prononcée dans les groupes de 3 et de</p>

**TABLEAU 5 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME**

<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
					<p>15 mg/kg), ainsi qu'une augmentation de l'activité nocturne à la dose de 15 mg/kg.</p> <p>Les concentrations plasmatiques moyennes du pramipexole variaient de deux façons. L'augmentation des concentrations plasmatiques fonction de la dose était plus marquée chez les mâles que chez les femelles. Les concentrations plasmatiques aux semaines 26 et 52 étaient plus élevées chez les mâles que chez les femelles à la dose de 15 mg/kg/jour malgré des signes fonction de la dose plus prononcés chez les femelles.</p> <p>La majorité des résultats étaient liés à la dose de 0,5 à 15 mg/kg/jour et correspondaient aux propriétés pharmacologiques des agonistes dopaminergiques. Dans le cadre de l'étude, la CSEO était de 0,5 mg/kg/jour.</p>
Rat Chbb : THOM	10 M, 10 F	Intraveineuse	0, 0,2, 1, 10	5	<p>Sept morts intercurrentes ont été observées - 3 M, 1 F à la dose de 0,2 mg/kg ; 1M, 2 F à la dose de 10 mg/kg. Ces morts n'ont pas été attribuées au traitement par pramipexole.</p> <p>Il n'y a eu aucune différence liée au traitement au niveau de l'incidence de résultats cliniques, de l'ophtalmologie, des paramètres sanguins ni de l'examen des urines.</p> <p>La mesure de l'activité spontanée à la semaine 3 a révélé une augmentation de l'activité durant 4 à 6 heures chez les animaux ayant reçu les doses faibles et les doses moyennes et durant 12 à 15</p>

**TABLEAU 5 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME**

<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
					<p>heures chez les rats ayant reçu les doses élevées. Une diminution de la consommation alimentaire a été observée chez les rats à la dose de 10 mg/kg durant la première semaine de l'étude. Les animaux traités ont démontré une tendance à consommer une quantité supérieure d'aliments. La consommation d'eau a augmenté à la dose de 10 mg/kg.</p> <p>Une diminution du poids de la rate a été observée chez les mâles, et une importance statistique pour les valeurs absolues et relatives a été remarquée uniquement chez le groupe de 1 mg/kg. Une augmentation du poids et de la taille des ovaires et une diminution du poids du thymus ont été observées chez les femelles ayant reçu 10 mg/kg. Aucun changement histopathologique lié au traitement n'a été observé.</p> <p>Chez les femelles ayant reçu 10 mg/kg, une légère baisse du taux de cholestérol a été remarquée; chez les mâles ayant reçu 10 mg/kg, une diminution du taux de triglycérides et de potassium, ainsi qu'une légère hausse du taux de chlorure ont été notées.</p> <p>En fonction des résultats de cette étude, la CSEO était d'environ 1 mg/kg/jour.</p>
Cochon miniature Troll	3M, 3F 6M, 6F sous 5 mg/ kg	Orale, régime alimentaire	0, 0,3, 1, 5	13 Période d'observation subséquente de 8 semaines	<p>Aucun décès imprévu ne s'est produit durant l'étude.</p> <p>Une ataxie bénigne, des tremblements, une hyperactivité, et une horripilation ont été observés dans tous les groupes de traitement. Des</p>

**TABLEAU 5 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME**

<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
					<p>modifications comportementales remarquées une heure après l'administration de doses de 0,3 mg/kg et plus ont été considérées comme étant un effet pharmacodynamique, se produisant de façon régulière seulement au cours des quelques premières semaines de l'étude et s'atténuant après 2 à 4 semaines. Ces signes n'étaient pas fonction de la dose.</p> <p>Une stagnation du gain pondéral a été remarquée chez les animaux traités jusqu'à la 9e semaine de l'étude. Bien que la même quantité d'aliments ait été consommée par les porcs miniatures traités et les groupes témoins, le gain pondéral a nettement diminué. Il est peu probable que l'hyperactivité provoquée par la substance et l'augmentation de la motilité chez les animaux expliquent ce phénomène, puisque les femelles du groupe de rétablissement n'ont démontré aucune augmentation significative du gain pondéral une fois la dose interrompue. L'atrophie séreuse des tissus adipeux du sillon auriculo-ventriculaire et des cellules adipeuses de la moelle osseuse détectée à l'autopsie et par histopathologie chez les truies et un porc est caractéristique d'animaux souffrant d'une carence alimentaire. Outre une légère élévation de la numération réticulocytaire chez les animaux ayant reçu 5 mg/kg, à la semaine 2, aucun autre changement histopathologique ou lié au traitement n'a été observé.</p>

**TABLEAU 5 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME**

<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
					<p>Les ECG (semaines 2, 6, 12) ont révélé une diminution de la fréquence cardiaque 1 et 3 heures après l'ingestion de pramipexole. Ces taux ont diminué de 16 à 35 % (0,3 mg/kg), 17 à 32 % (1 mg/kg) et 12 à 33 % (5 mg/kg) par rapport aux valeurs avant le traitement. Ces changements étaient considérés comme étant un effet pharmacodynamique du composé. Une augmentation de la locomotion causée par le pramipexole et se prolongeant pendant plusieurs heures a été observée chez tous les groupes traités aux semaines 4, 8, 10 et 11. Des examens pharmacologiques chroniques (pression artérielle et fréquence cardiaque) des groupes ayant reçu une dose supplémentaire de 0,3 mg/kg (semaines 1, 5 et 11) ont révélé une baisse de la pression artérielle systolique et diastolique.</p> <p>Aucune CSEO n'a été établie dans le cadre de cette étude.</p>

Un retard au niveau du développement sexuel (c.-à-d. séparation préputiale et ouverture vaginale) a été observé chez les rats. La pertinence de cette observation chez l'humain n'est pas connue.

## ÉTUDES DE CANCÉROGÈNE

### Souris

On a administré du pramipexole dans la nourriture à des souris Chbb : NMRI (50/sexe/groupe) durant deux ans, à raison de 0,3, 2 ou 10 mg/kg/jour. Deux groupes témoins recevaient uniquement de la moulée en poudre.

La concentration plasmatique du pramipexole augmentait de façon proportionnelle ou plus que proportionnelle à la dose. En moyenne, le taux plasmatique était plus élevé chez les femelles que chez les mâles.

On ne notait aucun effet clinique manifeste lié au médicament sous 0,3 mg/kg/jour, bien que les

animaux aient eu tendance à consommer moins de nourriture que les témoins. Dans les groupes sous 2 et 10 mg/kg, on observait un poids moins élevé et une tendance à consommer plus de nourriture et d'eau. On notait une augmentation de l'activité spontanée chez les femelles sous 2 mg/kg et chez les deux sexes sous 10 mg/kg.

Les changements non néoplasiques suivants ont été notés : incidence accrue de lésions prolifératives fibreuses/osseuses du fémur chez les femelles traitées, incidence diminuée d'atrophie tubulaire des testicules chez les mâles traités. On notait une augmentation de l'activité hématopoïétique dans la moelle osseuse fémorale des femelles sous 2 et 10 mg/kg.

L'incidence de changements néoplasiques était identique entre les animaux traités et les témoins, à l'exception d'une diminution non significative de l'incidence d'adénome hépatocellulaire chez les mâles à toutes les doses et d'une diminution statistiquement significative de l'incidence d'adénomes corticosurrénaux chez les mâles sous 10 mg/kg et de lymphomes malins chez les femelles sous 2 et 10 mg/kg.

Par conséquent, dans les conditions de cette étude, aucun effet cancérigène du composé évalué n'a pu être établi.

### **Rat**

On a administré du pramipexole dans la nourriture à des rats Chbb : THOM (50/sexe/groupe) durant deux ans, à raison de 0,3, 2 ou 8 mg/kg/jour. Deux groupes témoins n'ont reçu que l'excipient (moulée en poudre).

La concentration plasmatique du pramipexole augmentait de manière quasi proportionnelle à la dose.

L'incidence de mortalité (mortalité non prévue et sacrifice d'animaux moribonds) était similaire dans les groupes traités et les groupes témoins.

On observait une augmentation de l'activité spontanée chez les femelles sous 8 mg/kg, et une diminution légère à marquée, proportionnelle à la dose, du gain de poids dans tous les groupes traités, particulièrement chez les femelles. Les mâles de tous les groupes traités consommaient légèrement moins de nourriture que les témoins; les femelles sous 2 et 8 mg/kg, modérément plus.

On notait une incidence accrue de l'incidence de changements non néoplasiques suivants : hyperplasie des cellules de Leydig chez les mâles sous 2 et 8 mg/kg; corps jaunes volumineux chez les femelles sous 8 mg/kg; inflammation suppurée chronique et hémorragies utérines chez les femelles sous 2 et 8 mg/kg; perturbation du patron glandulaire normal des glandes mammaires chez les femelles sous 2 et 8 mg/kg; dégénérescence rétinienne chez les deux sexes sous 2 et 8 mg/kg; accumulation diffuse, de minime à légère, de graisse hépatocellulaire chez les femelles sous 2 et 8 mg/kg. Une diminution, liée au traitement, de l'incidence d'hyperplasie médullaire focale/multifocale des surrénales et des changements kystiques des glandes mammaires ont également été observées chez les femelles sous 2 et 8 mg/kg.

Une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'adénomes des cellules de Leydig a été notée chez les mâles sous 2 et 8 mg/kg. L'incidence des néoplasmes suivants était significativement réduite sous 2 et 8 mg/kg : néoplasie de la glande mammaire chez les femelles, adénomes hypophysaires chez les deux sexes, nombre total de néoplasmes primaires chez les femelles.

De plus, on observait une diminution d'incidence de néoplasmes surrenaliens médullaires bénins chez les femelles à toutes les doses.

On observait une dégénérescence rétinienne chez le rat albinos sous 2 et 8 mg/kg, mais pas sous la faible dose de 0,3 mg/kg. Aucun cas de dégénérescence rétinienne n'a été observé durant les deux années d'une étude de cancérogenèse chez la souris à raison de 0,3, 2 ou 10 mg/kg/jour, ni pendant un an dans l'étude sur le pramipexole dans la nourriture chez le rat à raison de 0,5, 3 ou 15 mg/kg/jour, ni dans aucune autre étude animale. Au cours de ces recherches, l'administration de pramipexole à des rats albinos réduisait nettement le taux d'excrétion des disques des cellules photoréceptrices, ce qui suggère une perte de l'équilibre nécessaire à l'entretien de l'intégrité membranaire. Ce changement était associé à une sensibilité accrue de la rétine des rats albinos aux effets nocifs de la lumière. Les rats pigmentés exposés à la même dose de pramipexole et à une intensité lumineuse encore plus élevée n'ont présenté aucune dégénérescence de la rétine, dans quelque région que ce soit.

En conclusion dans le contexte de cette étude, hormis une légère baisse du gain de poids, on ne constatait aucun effet indésirable lié au médicament (et notamment aucune lésion hyperplasique ou néoplasique) à la dose la plus faible de 0,3 mg/kg. La DSE s'établissait donc à 0,3 mg/kg.

### **Études de mutagénèse**

Dans un ensemble classique d'études *in vitro* et *in vivo*, le pramipexole s'est avéré non mutagène et non clastogène.

## **REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE**

### **Reproduction et fertilité générale**

Des groupes de rats formés de 24 mâles et de 24 femelles Chbb : THOM ont reçu du pramipexole dans de l'eau distillée à raison de 0 (excipient), 0,1, 0,5 ou 2,5 mg/kg/jour. Les mâles étaient traités de 10 jours avant la période d'accouplement jusqu'à la fin de cette période; les femelles étaient traitées de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'allaitement.

On n'observait aucun effet relié au traitement chez les adultes sous 0,1 mg/kg/jour. De plus, aucun effet relié au traitement n'a été observé chez les rejetons de ce groupe.

Sous 0,5 mg/kg/jour, les rats (particulièrement les femelles) manifestaient des signes d'excitation du SNC (agitation et course constante durant 6 à 7 heures). La consommation de nourriture, le poids, l'accouplement et les paramètres gestationnels étaient inchangés. Sous 2,5 mg/kg/jour, on observait une agitation modérée à grave chez les adultes, associée à un retard temporaire du poids corporel et de la consommation de nourriture. Les irrégularités du cycle ovulatoire et/ou une agitation importante observée sous 2,5 mg/kg/jour pourraient être reliés à l'allongement de la phase d'accouplement et au pourcentage élevé (61 %) d'absence de gestation dans ce groupe. Le pourcentage important de femelles non gestantes pourrait également résulter de l'inhibition de sécrétion de la prolactine par le pramipexole, puisque l'état fonctionnel des corps jaunes et l'implantation dépendent de la prolactine.

Sous 0,5 mg/kg, les paramètres des portées étaient inchangés dans le groupe de mise bas par césarienne, mais on observait un retard du gain de poids des rejetons dans le groupe de mise bas vaginale. Il a été impossible d'évaluer les paramètres des portées dans le groupe césarienne sous 2,5 mg/kg (une seule mère a produit une portée vivante), mais les quelques rejetons du groupe mise bas

vaginale sous 2,5 mg/kg présentait une baisse du poids à la naissance et une baisse encore plus marquée du gain de poids subséquent que les rejets du groupe sous 0,5 mg/kg. Dans les deux groupes, on observait un léger retard de l'ouverture des yeux. On a estimé que les effets observés chez les rejets des groupes sous 0,5 et 2,5 mg/kg résultaient de la toxicité maternelle.

Dans le contexte de cette étude, le pramipexole produisait une toxicité maternelle à partir de 0,5 mg/kg/jour. On n'observait ni signe d'atteinte de la fertilité des mâles, ni effet tératogène. Hormis un retard de gain de poids et un retard de l'ouverture des yeux (paramètre de maturation) sous dose moyenne et forte, les tests de fertilité sur la génération F<sub>1</sub> ne montraient aucune anomalie. La DSE s'établissait à 0,1 mg/kg/jour.

Par suite de la diminution du taux de conception sous 2,5 mg/kg/jour dans cette étude, une deuxième étude de segment I a été réalisée. On a administré du pramipexole dans de l'eau distillée à raison de 0 (excipient) ou 2,5 mg/kg/jour à des groupes de rats formés de 24 mâles à partir d'au moins 9 semaines avant l'accouplement et jusqu'à la fin de cette période; et à des groupes de 24 femelles à partir d'au moins 2 semaines avant l'accouplement et durant toute la gestation. Les groupes s'établissaient comme suit : Groupe 0 (témoin, excipient) = mâles et femelles recevant de l'eau distillée; Groupe 1 (témoin, substance active) = mâles et femelles sous pramipexole à 2,5 mg/kg/jour; Groupe 2 = mâles sous 2,5 mg/kg/jour de pramipexole et femelles recevant de l'eau distillée; Groupe 3 = mâles recevant de l'eau distillée et femelles recevant 2,5 mg/kg/jour de pramipexole.

On observait chez les animaux traités de légers effets toxiques (baisse temporaire du gain de poids corporel chez les mâles; perte de poids au début chez les femelles, accompagnée de faible consommation d'aliments, suivie de surcompensation). Les deux sexes présentaient une agitation modérée à grave, persistant 8 heures ou plus après administration.

L'accouplement s'est déroulé comme prévu chez les couples traités et non traités, mais le nombre et le taux des gestations étaient significativement réduits chez les femelles traitées, que leur partenaire mâle ait été traité ou non. Le cycle ovulatoire était prolongé chez environ 50 % des femelles traitées. L'examen au microscope ordinaire des ovaires des femelles des groupes 1 et 3 révélait une augmentation de 75 % et de 62,5 %, respectivement, du nombre de corps jaunes. Une diminution légère du nombre de follicules ovariens (à tous les stades) était observée. Sous 2,5 mg/kg, on notait une baisse significative ( $p < 0,001$ ) de la prolactinémie chez tous les mâles traités et chez 8/10 des femelles traitées. La prolongation du cycle ovulatoire, l'inhibition de la nidation et l'augmentation du nombre de corps jaunes ont été attribuées à la baisse marquée de la prolactinémie. On n'observait ni évidence de toxicité embryonnaire ou fœtale, ni évidence de tératogénèse.

Le taux plasmatique de pramipexole se situait entre 93 et 236 ng/ml chez les femelles et à environ 134 ng/ml chez les mâles, deux heures après la dernière administration du médicament.

En conclusion, dans le contexte de cette étude, la baisse de fertilité observée chez les femelles était clairement attribuable aux effets du pramipexole sur les femelles, et non sur les mâles.

### **Tératogénèse**

Des groupes de 36 rates Chbb : THOM ont reçu du pramipexole dans de l'eau distillée par voie orale à raison de 0 (excipient), 0,1, 0,5 ou 1,5 mg/kg/jour du 7<sup>e</sup> au 16<sup>e</sup> jour de gestation.

On observait, sous 0,5 et 1,5 mg/kg/jour, une stimulation du SNC et une diminution,

proportionnelle à la dose, de la consommation de nourriture. On observait une résorption précoce des portées chez la plupart (environ 78 %) des femelles gestantes sous forte dose (1,5 mg/kg/jour). Tous les rejetons survivants se développaient normalement. La toxicité embryonnaire (résorption) observée sous forte dose était associée aux effets pharmacodynamiques sur le SNC maternel (agitation et augmentation de l'activité spontanée). La dose de 0,5 mg/kg/jour produisait également des symptômes du SNC chez les mères, mais elle ne causait aucun effet toxique embryonnaire ou fœtal sur les portées. On n'observait aucun effet tératogène jusqu'à 1,5 mg/kg/jour inclusivement.

Dans le contexte de cette étude, la DSE maternelle était de 0,1 mg/kg/jour, la DSE pour la toxicité embryonnaire et fœtale était de 0,5 mg/kg/jour et la DSE pour la tératogenèse était de 1,5 mg/kg/jour.

Des groupes de 18 lapins femelles Chbb : HM accouplées ont reçu du pramipexole dans de l'eau distillée par voie orale à raison de 0 (excipient), 0,1, 1 ou 10 mg/kg/jour du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de gestation. Les lapines subissaient une césarienne le 29<sup>e</sup> jour.

On observait excitation et agitation réversibles après 3 ou 4 jours de traitement sous 10 mg/kg/jour. On observait une toxicité maternelle sous 10 mg/kg/jour (perte de poids ou retard de gain de poids, temporaires, proportionnels à la dose, une mortalité après la 3<sup>e</sup> dose de 10 mg/kg, probablement due à un collapsus cardiovasculaire de type choc). On n'observait ni toxicité embryonnaire ou fœtale, ni tératogenèse.

Dans le contexte de cette étude la DSE maternelle était de 1 mg/kg/jour et la DSE pour la toxicité embryonnaire et fœtale ainsi que pour la tératogenèse était de 10 mg/kg/jour.

### **Toxicité périnatale et postnatale**

Des groupes de 24 rates Chbb : THOM gestantes ont reçu du pramipexole dans de l'eau distillée, par voie orale, à raison de 0 (excipient), 0,1, 0,5 ou 1,5 mg/kg/jour du 16<sup>e</sup> jour de gestation au 21<sup>e</sup> jour suivant la mise bas.

La faible dose de 0,1 mg/kg/jour était bien tolérée. Les doses de 0,5 et de 1,5 mg/kg/jour produisaient une agitation et une hyperactivité considérables, particulièrement durant l'allaitement. On observait une légère toxicité maternelle (baisse de la consommation de nourriture) sous 1,5 mg/kg/jour. Aucun effet sur la durée de la gestation n'a été observé, quelle que soit la dose.

Pendant la période d'élevage de 3 semaines, durant laquelle les femelles sous 0,5 et 1,5 mg/kg/jour manifestaient une agitation intense, le gain de poids des rejetons était réduit par rapport au groupe témoin, peut-être par réduction du temps d'allaitement. On n'observait ni augmentation de la mortalité des rejetons, ni toxicité fœtale.

Malgré l'état d'agitation intense des mères, la grande majorité des rejetons se sont développés normalement, comme le démontrent le comportement physiologique normal des rejetons durant la période d'élevage et les minimales différences observées pour quelques paramètres comportementaux et développementaux sous 0,5 et 1,5 mg/kg/jour. Seul le poids corporel, qui était moindre que celui des témoins (de manière proportionnelle à la dose) n'était pas redevenu normal lors de l'atteinte de la maturité sexuelle par les rejetons. Le poids réduit des femelles F<sub>1</sub> n'a eu aucun effet biologiquement pertinent sur l'accouplement, ni sur les paramètres gestationnels.

Dans le contexte de cette étude, la DSE pour la toxicité maternelle et pour le développement fœtal était

de 0,1 mg/kg/jour.

### **Tolérance locale**

Le pramipexole en dose unique de 100 mg ou en doses répétées de 0,05 % à 0,5 % n'irritait pas l'œil de lapin. Des doses de 0,00625 % à 0,5 % administrées à des lapins durant 4 semaines causaient une sécrétion conjonctivale légère à modérée et de la rougeur locale isolée. On n'observait aucune relation entre les effets et la concentration, et les constatations étaient totalement réversibles. On n'observait aucun changement histopathologique relié, ni aucune réaction générale proportionnelle à la dose.

Le pramipexole en dose unique de 0,5 g appliqué à la peau intacte (pansement occlusif ou semi-occlusif) de lapins mâles n'était pas irritant. L'application de doses répétées de 0,1 g à la peau de lapins mâles, sous occlusion durant 24 heures, 5 jours consécutifs, ne causait pas d'irritation cutanée, mais provoquait une irritation légère réversible sur la peau abîmée (abrasion).

Une solution injectable de pramipexole à 0,1 %, injectée dans la veine jugulaire était tolérée de manière conditionnelle par des rats. Une injection unique de solution de pramipexole à 0,1 % dans la veine marginale de l'oreille était bien tolérée par des lapins. Une injection intra-artérielle unique de pramipexole dans l'artère centrale de l'oreille était bien tolérée par des lapins.

Une étude de sensibilisation de la peau (test de maximisation) chez le cobaye, utilisant du pramipexole base, a permis de conclure à un potentiel de sensibilisation léger : taux de sensibilisation de 25 % (première provocation) et de 20 % (deuxième provocation). Une étude de sensibilisation de la peau (test de Beuhler modifié) chez le cobaye, utilisant du pramipexole base dans une présentation de timbre cutané CPA, n'a révélé aucun potentiel de sensibilisation.

Une solution de pramipexole pour injection à 0,1 % ajoutée à du sang humain frais citraté n'a eu aucun effet hémolytique.

### **RÉTINOPATHIE CHEZ LE RAT ALBINOS**

(Voir PARTIE I : **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**)

## RÉFÉRENCES

1. Bouthenet ML, Souil E, Martres MP, Sokoloff P, Giros B, Schwartz JC. Localization of a dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry: Comparison with dopamine D2 receptor mRNA. *Brain Res* 1991;564:203-219.
2. Carter AJ, Müller RE. Pramipexole, a dopamine D2 autoreceptor agonist, decreases the extracellular concentration of dopamine in vivo. *Eur J Pharmacol* 1991;200:65-72.
3. Ensinger HA, Mierau J, Schneider FJ, Hammer R. Effect of a GTP analogue on the binding of pramipexole to the cloned human dopamine receptor subtypes D2, D3, D4. *Neuroscience Abstracts* 1994;20:526.
4. Mierau J, Schingnitz G. Biochemical and pharmacological studies on pramipexole, a potent and selective dopamine D2 receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1992;215:161-170.
5. Mierau J, Schneider FJ, Ensinger HA, Chio CL, Lajiness ME, Huff RM. Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D2, D3 and D4 receptors. *Eur J Pharmacol* 1995;290:29-36.
6. Piercey MF, Hoffmann WE, Smith MW, Hyslop DK. Inhibition of dopamine neuron firing by pramipexole, a D3 receptor-preferring agonist: Comparison to other dopamine receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1996;312:35-44.
7. Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990;347:146-151.
8. Stock B, Spittler G. Metabolism of antiparkinson drugs. An example of competitive hydroxylation. *Arzneimittelforschung* 1979;29(4) :610-615. (R96-0702)

### Clinique :

9. Dalvi A, Ford B. Antiparkinson Agents: Clinically significant drug interactions and adverse effects, and their management. *CNS Drugs* 1998;9(4):291-310.
10. El-Ad B, Korczyn AD. Disorders of excessive daytime sleepiness - an update. *J Neurol Sci* 1998;153:192-202.
11. Factor SA, et al. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1990;5:280-285.
12. Frucht S, et al. Falling asleep at the wheel: Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999;52:1908-1910.

13. Frucht S, et al. Sleep Episodes in Parkinson's Disease: A Wake-Up Call. *Movement Disorders* 2000; 15:601-603.
14. Guttman M. (International Pramipexole-Bromocriptine Study Group). Double blind comparison of pramipexole and bromocriptine treatment with placebo in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1060-1065.
15. Hauser R, et al. Pramipexole-Induced Somnolence and Episodes of Daytime Sleep. *Movement Disorders* 2000; 15:658-663.
16. Health Canada. Antiparkinsonian drugs and "sleep attacks". *Canadian Adverse Drug Reaction Newsletter* Vol.11, No.2, *CMAJ* 2001; 164(7): 1038-1041.
17. Hubble JP, Koller WC, Cutler NR et al. Pramipexole in patients with early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1995; 18:338-347.
18. Kieburtz K, Shoulson I, McDermott M (Parkinson Study Group). Safety and efficacy of pramipexole in early Parkinson's disease. A randomized dose-ranging study. *JAMA*, 1997; 278:125-130.
19. Lieberman A, Ranhosky A, Korts D. Clinical evaluation of pramipexole in advanced Parkinson's disease: Results of a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1997;49: 162-168.
20. Novak M, Shapiro CM. Drug-induced sleep disturbances. *Drug safety* 1997; 16:133-149.
21. *Reactions* 26 Feb 2000; 790: 2.
22. Schilling JC, Adamus WS, Palluk R. Neuroendocrine and side effect profile of pramipexole, a new dopamine receptor agonist, in humans. *Clin Pharmacol and Ther* 1992;51:541-548.
23. Shannon KM, Bennett JP. Jr, Friedman, JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:724-728.
24. Wright CE. et al. Steady-state pharmacokinetic properties of pramipexole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1997;37:520-525.
25. Guttman M, Kish S, Furukawa Y. Current concepts in the diagnosis and management of Parkinson's Disease. *CMAJ* 2003; 168(3):293-301.
26. McDonald WM, Richard IH, DeLong M. Prevalence, Etiology and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *Biol Psychiatry* 2003; 54:363-375.

27. Young R. Update on Parkinson's Disease. AAFP 1999; 59:2155-2169.

28. Monographie de produit MIRAPEX<sup>®</sup> (comprimés de dichlorhydrate de pramipexole).  
Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. Numéro de contrôle 158240. Date de révision : Le 27  
novembre, 2012.

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR**

**Pr Mylan-Pramipexole**  
(Comprimés de dichlorhydrate de pramipexole)

Ce dépliant forme la troisième partie d'une « Monographie de produit » en trois parties publiée à l'approbation de MYLAN-PRAMIPEXOLE pour la vente au Canada, et est destiné spécifiquement aux consommateurs. Ce dépliant sert de résumé et, par conséquent, ne contient pas tous les renseignements disponibles au sujet de MYLAN-PRAMIPEXOLE. Veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions concernant ce médicament.

### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

#### **À quoi sert ce médicament :**

MYLAN-PRAMIPEXOLE est utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson au stade précoce et avancé. MYLAN-PRAMIPEXOLE permet de soulager les signes et les symptômes de la maladie de Parkinson, notamment les tremblements, la lenteur d'exécution des activités de la vie quotidienne (bradykinésie), la raideur musculaire (rigidité) et les changements d'humeur (dépression). Au stade avancé de la maladie de Parkinson, MYLAN-PRAMIPEXOLE sera utilisé en association avec la lévodopa.

#### **Comment agit ce médicament :**

MYLAN-PRAMIPEXOLE appartient à un groupe de médicaments appelés « agonistes dopaminergiques ». MYLAN-PRAMIPEXOLE permet de rétablir, en partie, le déséquilibre chimique dans la région du cerveau affectée par la maladie de Parkinson.

#### **Quand ne devrait-on pas utiliser ce médicament :**

Si vous êtes allergique au pramipexole ou à tout autre ingrédient non médicinal contenu dans ce produit (voir la liste ci-dessous). L'utilisation de MYLAN-PRAMIPEXOLE chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

#### **Ingrédient actif :**

Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

#### **Ingrédients non médicinaux :**

Crospovidone, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium, mannitol, amidon prégélifié, silice colloïdal anhydre et citrate de sodium.

#### **Présentation :**

Les comprimés MYLAN-PRAMIPEXOLE à 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg et 1,5 mg sont présentés en flacon de 90 comprimés.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Vous êtes prévenu de la possibilité d'un état de sommeil soudain pouvant se produire sans signe d'alarme lorsque vous prenez MYLAN-PRAMIPEXOLE. Vous ne devez pas conduire, faire fonctionner de la machinerie ni accomplir des activités exigeant de la vigilance puisque vous vous exposez ou exposez d'autres personnes à des blessures graves ou à la mort. Cet état de sommeil soudain a été rapporté également chez des patients qui prenaient d'autres médicaments antiparkinsoniens de la même catégorie.**

Des études auprès de personnes atteintes de la maladie de Parkinson démontrent que ces personnes sont plus susceptibles d'avoir un mélanome (une forme de cancer de la peau) en comparaison avec les personnes n'ayant pas la maladie de Parkinson. On ignore si ce problème est associé à la maladie de Parkinson ou aux médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson. MYLAN-PRAMIPEXOLE est l'un des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson; par conséquent, les patients qui prennent MYLAN-PRAMIPEXOLE devraient subir des examens de la peau périodiques.

Les patients et les aidants devraient être au courant que des comportements anormaux ont été signalés tels que la dépendance au jeu, une activité sexuelle excessive, l'augmentation de la libido, les achats compulsifs ou la frénésie alimentaire. Ces changements ont été également rapportés chez des patients qui prennent d'autres médicaments antiparkinsoniens de la même catégorie.

AVANT de prendre MYLAN-PRAMIPEXOLE, veuillez aviser votre médecin ou pharmacien :

- si vous avez des problèmes de santé, particulièrement au niveau des reins ou avec votre tension artérielle;
- si vous avez des problèmes inhabituels avec vos yeux ou votre vision;
- si vous avez déjà pris des comprimés de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et que votre état s'est détérioré ;
- si vous avez des allergies ou des réactions alimentaires ou médicamenteuses;
- si vous êtes enceinte ou désirez le devenir;
- si vous allaitez;
- si vous prenez d'autres médicaments, y compris tout médicament vendu sans ordonnance;
- si vous conduisez un véhicule ou accomplissez des tâches dangereuses dans le cadre de votre emploi.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

MYLAN-PRAMIPEXOLE peut affecter l'effet de certains médicaments, et certains médicaments peuvent affecter l'effet de MYLAN-PRAMIPEXOLE. Ne prenez aucun autre médicament, y compris ceux vendus sans ordonnance ou des produits à base de plantes médicinales, sauf sur l'avis de votre médecin. Veuillez

aviser tout autre médecin, dentiste ou pharmacien que vous consultez que vous prenez MYLAN-PRAMIPEXOLE.

Évitez de consommer de l'alcool ou de prendre d'autres sédatifs lorsque vous prenez MYLAN-PRAMIPEXOLE.

### **UTILISATION ADÉQUATE DU MÉDICAMENT**

#### **Dose habituelle pour adultes :**

##### **Maladie de Parkinson**

MYLAN-PRAMIPEXOLE doit être pris en doses égales, trois fois par jour, tel que prescrit par votre médecin. La dose doit être augmentée graduellement en commençant par une dose initiale de 0,125 mg trois fois par jour. La dose ne devrait pas être augmentée plus souvent qu'aux 5 à 7 jours. Il est important que votre médecin augmente graduellement votre dose de MYLAN-PRAMIPEXOLE afin d'éviter les effets secondaires et obtenir le meilleur effet thérapeutique qui soit. Votre dose sera probablement modifiée chaque semaine jusqu'à ce que vous et votre médecin décidiez de la dose qui vous convient le mieux. Assurez-vous de n'utiliser que la teneur des comprimés prescrite par votre médecin. La dose maximale recommandée de MYLAN-PRAMIPEXOLE est de 4,5 mg par jour. Des doses plus faibles sont recommandées pour les patients présentant une maladie des reins.

Votre médecin pourrait décider de réduire votre dose de lévodopa afin de prévenir l'apparition d'effets secondaires excessifs et s'assurer que vous retirez les résultats optimaux des deux médicaments. Veuillez porter une attention particulière aux instructions de votre médecin, et ne jamais modifier vous-même la dose d'un des médicaments.

Vous ne devriez pas changer la dose ni arrêter de prendre MYLAN-PRAMIPEXOLE sans l'avis de votre médecin.

Vous pouvez prendre MYLAN-PRAMIPEXOLE avec ou sans nourriture si vous avez mal à l'estomac lorsque vous prenez les comprimés.

#### **Surdosage :**

Si vous prenez accidentellement plus de comprimés que prescrits, vous devriez obtenir immédiatement des soins médicaux soit en téléphonant à votre médecin, au centre antipoison de la région ou en vous rendant à l'hôpital le plus près de chez vous (ne conduisez pas votre voiture). Veuillez toujours apporter le contenant étiqueté des comprimés MYLAN-PRAMIPEXOLE avec vous peu importe si celui-ci est vide.

Si vous croyez avoir pris trop de MYLAN-PRAMIPEXOLE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

#### **Omission de dose :**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la aussitôt que vous vous en rendez compte, puis reprenez l'horaire habituel. S'il est presque temps de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose omise. Reprenez plutôt votre traitement régulier en prenant la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas plus d'une dose à la fois.

MYLAN-PRAMIPEXOLE a été prescrit pour traiter votre maladie. Ne donnez pas ces comprimés à d'autres personnes, et ce même si vous pensez que celles-ci souffrent de la même maladie que vous.

### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Il est important de savoir que la prise de médicaments d'ordonnance est associée à des risques et que ces risques ne sont peut-être pas tous connus à ce moment-ci. Veuillez discuter avec votre médecin des risques et des bienfaits associés à l'utilisation de MYLAN-PRAMIPEXOLE.

Si vous éprouvez des effets inhabituels ou indésirables avec la prise de MYLAN-PRAMIPEXOLE, veuillez en aviser votre médecin. Il est important que votre médecin connaisse les effets indésirables que vous ressentez afin qu'il puisse déterminer la dose optimale de MYLAN-PRAMIPEXOLE qui vous convient.

- MYLAN-PRAMIPEXOLE peut causer des effets indésirables tels que nausée, constipation, somnolence, étourdissements, rêves anormaux, amnésie (perte de mémoire), fatigue, faiblesse musculaire, agitation, diminution du poids, perte d'appétit, augmentation du poids, hoquets, blessure accidentelle, confusion, pneumonie, comportement anormal (symptômes de troubles du contrôle des impulsions et compulsions), hyperphagie (trop manger), maux de tête, hyperkinésie (hyperactivité inhabituelle), évanouissements, trouble visuel y compris vision double, vision trouble et diminution de l'acuité visuelle, essoufflement, vomissement, insuffisance cardiaque et œdème périphérique (enflure des mains, des chevilles ou des pieds).
- MYLAN-PRAMIPEXOLE n'affecte généralement pas les activités normales des patients. Toutefois, certaines personnes peuvent se sentir étourdies ou endormies avec la prise de MYLAN-PRAMIPEXOLE, plus particulièrement au cours des premières semaines de traitement.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si grave seulement	Dans tous les cas	
<b>Courant</b>	Dyskinésie (difficulté à faire des mouvements volontaires)		√
	Hallucinations (voir, entendre, sentir, goûter ou ressentir des choses qui n'existent pas)		√
	Insomnie (difficulté à s'endormir)		√
	Tension artérielle basse avec étourdissements en s'assoissant ou en se levant. Vous pourriez éprouver un malaise, des étourdissements, vous évanouir ou transpirer.		√
<b>Peu courant</b>	Changements de comportement, tels que dépendance au jeu, achats compulsifs, changement de la libido ou de l'activité sexuelle, et augmentation de l'appétit		√
	Délire (idée fautive malgré la preuve incontestable que quelque chose est faux)		√
	Paranoïa (anxiété et peur irréalistes et excessives)		√
	État de sommeil soudain		√

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si grave seulement	Dans tous les cas	
	Hypersensibilité (réaction allergique) avec symptômes tels que boursouffures rouges et irritées, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée ou démangeaisons intenses		√

*Ne soyez pas alarmé par cette liste d'effets secondaires possibles. Vous pourriez n'éprouver aucun d'entre eux. Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets indésirables pendant votre traitement par MYLAN-PRAMIPEXOLE, veuillez communiquer immédiatement avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**ENTREPOSAGE**

- Protégez ce médicament de la lumière. MYLAN-PRAMIPEXOLE peut changer de couleur si le médicament est exposé à la lumière.
- MYLAN-PRAMIPEXOLE devrait être entreposé à la température de la pièce (15 à 30 °C). Protéger de la lumière et l'humidité.
- La date de péremption de ce médicament est imprimée sur l'étiquette. Ne pas utiliser ce médicament après cette date.
- Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES**  
**SOUÇONNÉS**

**Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :**

- **En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)**
- **Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345**
- **En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir**
  - **par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789**
  - **par la poste à :**
    - Programme Canada Vigilance**
    - Santé Canada**
    - Indice postal 0701E**
    - Ottawa (Ontario)**
    - K1A 0K9**

**Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à :**  
**[www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).**

***REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.***

**POUR OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été rédigé par :  
Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Toronto, Ontario  
M8Z 2S6

Dernière révision : Le 03 novembre, 2015