

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrTEVA-PRAMIPEXOLE**

comprimés de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté

comprimés de 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg et 1,5 mg

Antiparkinsonien / Agoniste dopaminergique

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
M1B 2K9

Date de révision :  
Le 20 septembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 209411

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	18
SURDOSAGE .....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	21
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	24
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES CONCERNANT LA MANIPULATION .....	25
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	25
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>26</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	26
ESSAIS CLINIQUES .....	27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	30
TOXICOLOGIE .....	32
RÉFÉRENCES .....	48
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>51</b>

## PrTEVA-PRAMIPEXOLE

comprimés de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg et 1,5 mg	Cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, mannitol, polyvidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et stéarylfumarate de sodium.

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

##### Adultes

- TEVA-PRAMIPEXOLE (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) est indiqué pour le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. TEVA-PRAMIPEXOLE peut être utilisé à la fois durant la phase précoce de la maladie, sans lévodopa, ou comme traitement d'appoint à la lévodopa.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** La plus grande partie (88 %) du pramipexole est excrétée par sécrétion rénale. Or comme la fonction rénale diminue avec le vieillissement, la clairance du pramipexole est plus faible (d'environ 25 % à 30 %) chez les personnes âgées. Cela ne semble pas compromettre l'efficacité ou l'innocuité du médicament, mais le risque relatif d'hallucinations est plus élevé (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Populations particulières, Personnes âgées**).

**Enfants :** L'innocuité et l'efficacité du dichlorhydrate de pramipexole n'ayant pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans, cet agent n'est donc pas recommandé chez cette population de patients.

#### CONTRE-INDICATIONS

- TEVA-PRAMIPEXOLE (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles au pramipexole, ou à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation (voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

#### Accès de sommeil soudain et somnolence

Certains patients recevant du dichlorhydrate de pramipexole ou un autre agent dopaminergique ont signalé s'être endormis soudainement pendant qu'ils effectuaient des tâches de la vie courante, comme entre autres conduire leur véhicule, ce qui a parfois causé des accidents. Bien que certains patients aient signalé s'être sentis somnolents pendant le traitement par le dichlorhydrate de pramipexole, d'autres n'ont ressenti aucun signe avant-coureur, comme une somnolence excessive, et se croyaient alertes tout juste avant que pareil accès ne survienne.

Le médecin doit mettre ses patients en garde contre le risque d'accès de sommeil soudain, tout en gardant à l'esprit que cet effet **ne survient pas** nécessairement qu'au début du traitement. Il doit également leur mentionner que cet effet peut survenir sans signes avant-coueurs. En cas de somnolence ou d'accès de sommeil soudain, le patient doit immédiatement consulter son médecin.

D'ici à ce que l'on possède de plus amples informations sur le traitement de cet effet secondaire imprévisible et grave, on doit avertir le patient de ne pas conduire de véhicule ni entreprendre d'autres activités (comme faire fonctionner des machines) qui, en cas d'altération de ses facultés mentales, pourraient blesser quelqu'un ou mettre sa vie ou celle d'autrui en danger. Il n'est pas certain que l'on puisse diminuer ces symptômes en remplaçant le pramipexole par un autre agoniste dopaminergique, car des accès de sommeil survenant au cours d'activités de la vie quotidienne ont également été signalés par des patients qui prenaient de tels agents.

Bien que la réduction de la posologie entraîne une diminution manifeste du degré de somnolence, on ne dispose pas d'informations suffisantes pour affirmer qu'une diminution de la dose permet d'éliminer les épisodes d'endormissement soudain lors de l'accomplissement d'activités de la vie courante.

On ignore à l'heure actuelle la cause précise de cet effet indésirable, mais on sait que d'une part, l'architecture du sommeil est perturbée chez plusieurs parkinsoniens, ce qui peut entraîner une hypersomnie diurne ou un état de sommeil spontané, et que d'autre part, les agents dopaminergiques peuvent également induire la somnolence.

Les mises en garde et précautions sont les suivantes.

#### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Pour les données animales, voir la Partie II : TOXICOLOGIE.

Des études de deux ans sur le pouvoir carcinogène du pramipexole ont été menées chez la souris et le rat. Les rats ont reçu le pramipexole par voie alimentaire, aux doses de 0,3, 2 et 8 mg/kg/jour. La dose la plus élevée équivalait à 12,5 fois la dose clinique maximale

recommandée (1,5 mg *tid*), d'après des valeurs comparatives de l'ASC. Aucune augmentation significative des tumeurs n'a été observée.

Des adénomes des cellules de Leydig ont été observés chez 13 rats mâles sur les 50 du groupe témoin A, chez 9 rats sur les 60 du groupe témoin B, chez 17 rats parmi les 50 ayant reçu 0,3 mg/kg/jour, chez 22 des 50 ayant reçu 2 mg/kg/jour et chez 22 rats parmi les 50 mâles à avoir reçu 8 mg/kg/jour. L'hyperplasie des cellules de Leydig et l'augmentation du nombre d'adénomes peuvent s'expliquer par une diminution des concentrations sériques de prolactine induite par le pramipexole, entraînant un ajustement à la baisse du nombre de récepteurs de l'hormone lutéinisante (LH) des cellules de Leydig et une hausse compensatrice de la sécrétion de LH par l'hypophyse. Les mécanismes endocriniens à l'œuvre chez le rat n'ont pas de portée pertinente chez l'être humain.

Chez la souris, le pramipexole a été administré par voie alimentaire, aux doses de 0,3, 2 et 10 mg/kg/jour. La dose la plus élevée équivalait à 11 fois la dose clinique maximale recommandée sur une base de mg/m<sup>2</sup>. Aucune augmentation significative des tumeurs n'a été observée.

Une batterie de tests *in vitro* et *in vivo*, comprenant le test d'Ames et le test du micronoyau *in vivo* chez la souris, a été menée avec le pramipexole, qui ne s'est pas révélé mutagène.

## **Cardiovasculaire**

### Hypotension orthostatique

L'administration de pramipexole en présence d'une affection cardiovasculaire grave commande la prudence. En effet, les agonistes de la dopamine semblent entraver la régulation systémique de la tension artérielle, réalisant ainsi une hypotension orthostatique, en particulier lors de la phase d'augmentation de la posologie. Des cas d'hypotension orthostatique ayant été observés chez des patients traités par le dichlorhydrate de pramipexole, on doit en surveiller attentivement les signes et symptômes, en particulier durant l'augmentation de la posologie (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On doit en outre informer les patients de ce risque (voir RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR).

Toutefois, bien que des effets orthostatiques manifestes aient été observés chez les volontaires sains, l'incidence d'hypotension orthostatique cliniquement significative signalée dans les essais cliniques sur le dichlorhydrate de pramipexole n'était pas plus élevée chez les patients ayant reçu cet agent que chez ceux sous placebo. Compte tenu des risques du traitement dopaminergique observés antérieurement, il s'agit là d'un résultat nettement inattendu.

Bien que cette observation puisse refléter une propriété exclusive du dichlorhydrate de pramipexole, ce résultat pourrait également être dû aux conditions spécifiques de l'étude et à la nature des patients participant aux essais cliniques. En effet, non seulement la dose administrée a-t-elle été soigneusement ajustée, mais les patients souffrant de maladie cardiovasculaire active ou d'hypotension orthostatique importante au début de l'étude ont d'emblée été exclus.

## **Tissu conjonctif**

### Complications fibrotiques

Même si de telles complications n'ont pas été signalées avec le pramipexole au cours du programme de mise au point clinique, des cas de fibrose rétropéritonéale, d'infiltrats pulmonaires, d'épanchement pleural, d'épaississement de la plèvre, de péricardite et de valvulopathie cardiaque ont été signalés chez certains patients ayant reçu des agents dopaminergiques dérivés de l'ergot. Bien que ces complications puissent disparaître à l'arrêt du traitement, leur résolution n'est pas toujours complète.

Et même si l'on pense que ces effets sont associés à la structure typique des dérivés de l'ergot, on ignore si d'autres agonistes dopaminergiques, qui ne possèdent pas le cycle ergoline, peuvent en produire.

Quelques comptes rendus faisant état de possibles complications fibrotiques dues au dichlorhydrate de pramipexole ont été reçus pendant la période de pharmacovigilance, certains signalant des cas de fibrose péritonéale, d'autres de fibrose pleurale et d'autres encore de fibrose pulmonaire. Bien qu'on ne dispose pas de preuves suffisantes pour affirmer qu'il existe une relation entre ces complications et le dichlorhydrate de pramipexole, on ne peut écarter complètement la possibilité que cet agent ait été impliqué dans de rares cas.

## **Dépendance/Tolérance**

Le risque d'abus, de tolérance ou de dépendance physique que pourrait présenter le dichlorhydrate de pramipexole n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez les animaux ou les êtres humains. Toutefois, cet agent n'a eu qu'un effet minime, voire nul, dans un modèle de dépendance/tolérance utilisant des rats ayant la possibilité de s'administrer eux-mêmes de la cocaïne.

## **Neurologie**

### Dyskinésie

Le dichlorhydrate de pramipexole peut potentialiser les effets secondaires dopaminergiques de la lévodopa et peut causer ou aggraver une dyskinésie préexistante. La diminution de la dose de lévodopa peut atténuer cet effet secondaire.

### Syndrome malin des neuroleptiques

La diminution rapide de la dose d'antiparkinsoniens (dichlorhydrate de pramipexole compris), de même que l'interruption ou la modification du traitement ont été associées à un complexe symptomatique ressemblant au syndrome malin des neuroleptiques (caractérisé par une augmentation de la température, une rigidité musculaire, des changements de la conscience et une instabilité autonome), sans autre étiologie évidente (pour connaître les modalités de réduction graduelle de la dose, voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **Ophtalmologie**

### Rétinopathie chez le rat albinos

Des altérations pathologiques (dégénérescence et disparition des cellules photoréceptrices) ont été observées sur la rétine de rats albinos lors de l'étude d'une durée de deux ans sur le pouvoir

carcinogène du pramipexole. Ces observations, dont l'ampleur était dépendante de la dose, ont été faites durant la 76<sup>e</sup> semaine chez les animaux ayant reçu 2 mg/kg/jour (25 rats sur 50, 10 rates sur 50) et 8 mg/kg/jour (44 rats sur 50, 37 rates sur 50). À ces doses, les valeurs de l'ASC plasmatique étaient 2,5 et 12,5 fois plus élevées que l'ASC observée chez les humains à la dose maximale recommandée de 4,5 mg par jour. Pareils résultats n'ont pas été observés chez les rats du groupe témoin, ni chez les rats recevant 0,3 mg/kg/jour (0,3 fois l'ASC observée chez les humains avec une dose de pramipexole de 4,5 mg par jour).

Selon certaines études, l'administration de pramipexole à des doses très élevées (25 mg/kg/jour) diminue le taux de renouvellement des photorécepteurs de la rétine des rats albinos, ce qui est associé à une augmentation de la sensibilité de la rétine aux effets délétères de la lumière. Une dégénérescence et une disparition de cellules photoréceptrices ont été observées après 13 semaines de traitement lors d'une étude comparative menée chez des rats albinos ayant reçu des doses de pramipexole de 25 mg/kg/jour (54 fois, en mg/m<sup>2</sup>, la dose clinique maximale) et exposés à une source lumineuse constante (100 lux), mais non chez des rats Brown-Norway exposés à la même dose et à une source lumineuse plus intense (500 lux).

Il semble que les rats albinos soient plus sensibles aux effets délétères du pramipexole et de la lumière que les rats pigmentés. Bien que la portée possible de cet effet chez l'homme n'ait pas été établie, on ne peut exclure la possibilité que les personnes albinos (ou celles qui souffrent d'*albinismus oculi*) soient plus sensibles au pramipexole que les personnes à la pigmentation normale. Par conséquent, ces patients doivent être suivis par un ophtalmologue durant le traitement par le dichlorhydrate de pramipexole.

## **Psychiatrie**

### Médicaments antipsychotiques

Les patients atteints de troubles psychotiques ne doivent recevoir des agonistes dopaminergiques que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques.

L'administration d'un médicament antipsychotique à base d'antagoniste dopaminergique en concomitance avec le pramipexole n'est pas recommandée sauf si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques. D'autres options de traitement devraient être considérées.

### Modifications comportementales

Patients et fournisseurs de soins doivent être informés du fait que des comportements anormaux (symptomatiques d'un trouble du contrôle des impulsions et de comportements compulsifs) tels que jeu pathologique, augmentation de la libido, activité sexuelle excessive (hypersexualisation), consommation excessive de nourriture ou magasinage compulsif ont été signalés chez des patients recevant des agents dopaminergiques, auquel cas une réduction graduelle de la posologie ou une interruption du traitement doivent être envisagées et effectuées par le médecin traitant en collaboration étroite avec le patient et l'aidant, en fonction de la réponse du patient.

### Hallucinations

Les hallucinations et la confusion sont des effets secondaires connus du traitement par les agonistes dopaminergiques et par la lévodopa. Les hallucinations sont plus fréquentes lorsque le

dichlorhydrate de pramipexole est administré en concomitance avec la lévodopa chez les parkinsoniens en phase avancée que lorsqu'il est administré seul chez les patients en phase précoce. Les patients doivent être avertis du risque d'hallucinations (visuelles surtout).

Lors d'études à double insu contrôlées par placebo menées auprès de parkinsoniens atteints depuis peu, 9 % des patients (soit 35 sujets sur 388) ont eu des hallucinations sous le dichlorhydrate de pramipexole, comparativement à 2,6 % des patients (6 sujets sur 235) sous le placebo. De même, lors d'études à double insu contrôlées par placebo menées auprès de parkinsoniens atteints depuis plusieurs années et recevant à la fois du dichlorhydrate de pramipexole et de la lévodopa, 16,5 % des patients (43 sujets sur 260) sous pramipexole ont eu des hallucinations, comparativement à 3,8 % des patients (10 sujets sur 264) recevant le placebo. Les hallucinations étaient assez intenses pour justifier l'arrêt du traitement chez 3,1 % des patients atteints de la maladie de Parkinson en phase précoce et chez 2,7 % des patients souffrant de la maladie de Parkinson en phase avancée. Par comparaison, environ 0,4 % seulement des patients sous placebo (dans les deux groupes) ont dû interrompre le traitement en raison d'hallucinations intenses.

Il semble que le risque d'hallucinations soit plus élevé chez les personnes âgées. En effet, dans les études menées auprès de parkinsoniens atteints depuis peu, l'augmentation du risque d'hallucinations chez les patients sous dichlorhydrate de pramipexole par rapport au risque chez les patients sous placebo était de 1,9 fois chez les sujets de < 65 ans et de 6,8 fois chez les personnes de > 65 ans. Chez les patients atteints depuis plusieurs années, ces valeurs étaient respectivement de 3,5 pour les sujets de < 65 ans et de 5,2 pour les sujets de > 65 ans.

#### Comportement suicidaire

Les patients et les aidants devraient être avisés du risque inhérent de comportement suicidaire chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et du syndrome des jambes sans repos. Ce risque peut perdurer même si l'état du patient s'améliore.

#### **Fonction rénale**

Étant donné que TEVA-PRAMIPEXOLE (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) est éliminé par les reins, il faut faire preuve de prudence si on le prescrit à un patient atteint d'insuffisance rénale (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

#### **Appareil locomoteur**

##### Rhabdomyolyse

Un seul cas de rhabdomyolyse a été observé, lequel est survenu chez un patient de 49 ans qui recevait du dichlorhydrate de pramipexole comme traitement de la maladie de Parkinson, alors en phase avancée. Le patient en question a été hospitalisé en raison d'une élévation de la CPK (10,631 UI/L). Ses symptômes ont ensuite disparu à l'arrêt du traitement.

#### **Peau et annexes**

##### Mélanome

Des études épidémiologiques ont montré que les patients atteints de parkinsonisme sont plus exposés (peut-être 2 à environ 6 fois plus) au mélanome que la population générale, mais elles n'ont pu préciser si cette augmentation du risque était due à la maladie de Parkinson comme telle ou à d'autres facteurs, comme les médicaments employés pour la traiter.

Patients et fournisseurs de soins seraient donc bien avisés, pour les raisons mentionnées ci-dessus, de surveiller fréquemment et périodiquement l'apparition de mélanomes lors d'un traitement par TEVA-PRAMIPEXOLE. Idéalement, le patient devrait subir des examens dermatologiques périodiques pratiqués par un professionnel qualifié (p. ex. par un dermatologue).

### **Fonction sexuelle/Reproduction**

L'effet du pramipexole sur la fertilité humaine n'a pas été étudié.

L'administration de 2,5 mg/kg/jour de pramipexole à des rates lors d'études sur la fécondité a prolongé le cycle œstral et réduit le taux d'implantation. Ces effets ont été reliés à une réduction des concentrations sériques de prolactine, hormone nécessaire à l'implantation et au maintien des premières phases de la grossesse chez les rates.

L'administration d'une dose de 2,5 mg/kg/jour de pramipexole a inhibé l'implantation. Par ailleurs, une forte incidence de résorption totale des embryons a été observée à la dose de 1,5 mg/kg/jour (4,3 fois l'ASC observée chez les humains à la dose maximale recommandée de 1,5 mg *tid*), effet qui serait dû à la réduction de la prolactine causée par le pramipexole. En effet, la prolactine est une hormone nécessaire à l'implantation et au maintien de la phase précoce de grossesse chez les rates; cependant, elle ne l'est pas chez les lapines et ne l'est pas non plus chez les humains. En raison de la perturbation de la grossesse et de la perte prématurée des embryons, le pouvoir tératogène du pramipexole n'a pas pu être évalué de façon adéquate. Chez les lapines gravides toutefois, l'administration de pramipexole durant l'organogenèse, à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg/jour (ce qui équivaut à une ASC plasmatique 71 fois supérieure à celle observée par suite de l'administration de 1,5 mg *tid* chez l'homme), n'a pas entraîné d'effets néfastes sur le développement embryo-fœtal. Chez le rat, l'administration de pramipexole à raison de 0,5 mg/kg/jour durant la dernière partie de la grossesse et pendant l'allaitement a entraîné une inhibition du développement postnatal des rejets nés des rates ainsi traitées.

### **Populations particulières**

**Grossesse :** Aucune étude n'a été menée sur l'emploi du dichlorhydrate de pramipexole chez les femmes enceintes. Or étant donné que les études sur la reproduction des animaux ne permettent pas toujours de prédire quelle sera la réponse chez l'être humain, TEVA-PRAMIPEXOLE ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits potentiels surpassent les risques possibles pour le fœtus.

**Allaitement :** L'excrétion du pramipexole dans le lait maternel n'a pas été examinée chez les femmes. Étant donné cependant que le dichlorhydrate de pramipexole inhibe la lactation, il ne devrait pas être administré aux mères qui souhaitent allaiter leur enfant.

Une étude au cours de laquelle une dose unique de pramipexole radiomarqué a été administrée à des rates a montré que le lait de ces animaux contenait certaines substances apparentées au

médicament. En outre, on a observé une concentration de radioactivité trois à six fois plus élevée dans les échantillons de lait maternel que dans les échantillons de plasma, quel qu'ait été le moment de chacun des prélèvements des deux liquides biologiques.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** En raison du déclin de la fonction rénale causé par le vieillissement, la clairance orale totale du dichlorhydrate de pramipexole accuse une réduction d'environ 25 % à 30 % chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans). De ce phénomène s'ensuit une augmentation de la demi-vie d'élimination, qui passe d'environ 8,5 à 12 heures (voir Pharmacocinétique).

Dans les études cliniques, 40,8 % des patients (699 sujets sur 1715) étaient âgés entre 65 et 75 ans et 6,5 % (112 patients sur 1715) étaient plus âgés. Exception faite de l'augmentation du risque relatif d'hallucinations associées à l'emploi du pramipexole chez les personnes âgées, aucune différence apparente n'a été observée entre les sujets plus jeunes et les sujets plus âgés relativement à l'efficacité ou à l'innocuité du produit.

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

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

Aucune épreuve de laboratoire n'est spécifiquement recommandée pour la surveillance des patients recevant du dichlorhydrate de pramipexole.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **MALADIE DE PARKINSON**

#### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les patients ayant participé aux essais cliniques menés durant la mise au point du produit (c.-à-d. avant la commercialisation du dichlorhydrate de pramipexole) étaient atteints les uns de la maladie de Parkinson en phase précoce, les autres, de la maladie en phase tardive. Outre la gravité et la durée de leur maladie, les deux populations se distinguaient par l'emploi de la lévodopa. Plus précisément, les patients malades depuis peu ne recevaient pas de lévodopa en plus du dichlorhydrate de pramipexole, alors que ceux qui souffraient de la maladie depuis longtemps en recevaient.

Étant donné que le risque d'effets indésirables peut être différent entre ces deux populations de patients, les données se rapportant aux effets indésirables seront présentées pour chacune d'elles.

Étant donné qu'à l'exception d'une étude à dose fixe, tous les essais cliniques menés durant la phase de mise au point reposaient sur une méthodologie prévoyant des ajustements posologiques, il n'est pas possible d'évaluer adéquatement les effets d'une dose spécifique sur l'incidence des effets indésirables.

#### **Effets indésirables déterminés au cours des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.*

### Effets indésirables entraînant l'interruption du traitement

#### Maladie de Parkinson en phase précoce

Environ 12 % des 388 patients traités par le dichlorhydrate de pramipexole et 11 % des 235 patients recevant le placebo ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables. Les réactions les plus souvent à l'origine de cette interruption intéressaient d'une part le système nerveux et comprenaient notamment des hallucinations (3,1 % dans le cas du dichlorhydrate de pramipexole comparativement à 0,4 % dans celui du placebo), des étourdissements (2,1 % dans le cas du dichlorhydrate de pramipexole comparativement à 1,0 % dans celui du placebo), de la somnolence (1,6 % dans le cas du dichlorhydrate de pramipexole comparativement à 0 % dans celui du placebo), des maux de tête et de la confusion (1,3 % et 1,0 % respectivement dans le cas du dichlorhydrate de pramipexole comparativement à 0 % dans celui du placebo), et, d'autre part, l'appareil digestif (nausées : 12,1 % dans le cas du dichlorhydrate de pramipexole comparativement à 0,4 % dans celui du placebo).

#### Maladie de Parkinson en phase avancée

Environ 12 % des 260 patients ayant reçu le dichlorhydrate de pramipexole et 16 % des 264 patients ayant reçu le placebo ont interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables. Les réactions les plus souvent à l'origine de cette interruption intéressaient d'une part le système nerveux et comprenaient notamment des hallucinations (2,7 % dans le cas du dichlorhydrate de pramipexole comparativement à 0,4 % dans celui du placebo), de la dyskinésie (1,9 % dans le cas du dichlorhydrate de pramipexole comparativement à 0,8 % dans celui du placebo), des étourdissements (1,2 % dans le cas du dichlorhydrate de pramipexole comparativement à 1,5 % dans celui du placebo), de la confusion (1,2 % dans le cas du dichlorhydrate de pramipexole comparativement à 2,3 % dans celui du placebo), et, d'autre part, l'appareil cardiovasculaire (hypotension orthostatique : 2,3 % dans le cas du dichlorhydrate de pramipexole comparativement à 1,1 % dans celui du placebo).

#### Effets indésirables les plus fréquents

Sont mentionnés ci-dessous par ordre de fréquence décroissante les effets indésirables survenus chez  $\geq 10$  % des patients.

Maladie de Parkinson en phase précoce : nausées, 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 effets indésirables observés durant les essais contrôlés par placebo

Le tableau I présente les effets indésirables du traitement observés durant les études à doubles insu contrôlés par placebo, et dont l'incidence, moins élevée chez les patients sous placebo, était  $\geq 1\%$  chez les patients sous dichlorhydrate de pramipexole. Les effets indésirables étaient généralement d'intensité légère ou modérée.

**Tableau I — Effets indésirables observés lors d'études contrôlées par placebo sur le traitement de la maladie de Parkinson en phase précoce ou sur le traitement d'appoint (effets dont l'incidence, moins élevée chez les patients sous placebo, était  $\geq 1\%$  chez les patients\* sous dichlorhydrate de pramipexole).**

Appareil ou système / Effet indésirable	Phase précoce		Phase avancée	
	Dichlorhydrate de pramipexole n = 388 % observé	Placebo n = 235 % observé	Dichlorhydrate de pramipexole† n = 260 % observé	Placebo † n = 264 % observé
<b>Organisme entier</b>				
Asthénie	14	12	10	8
Œdème généralisé	5	3	4	3
Malaises	2	1	3	2
Réactions impossibles à évaluer	2	1	—	—
Fièvre	1	0	—	—
Douleur thoracique	—	—	3	2
Blessure accidentelle	—	—	17	15
<b>Appareil cardiovasculaire</b>				
Hypotension orthostatique	—	—	53	48
<b>Appareil digestif</b>				
Nausées	28	18	—	—
Constipation	14	6	10	9
Anorexie	4	2	—	—
Dysphagie	2	0	—	—
Sécheresse de la bouche	—	—	7	3
<b>Métabolisme et nutrition</b>				
Œdème périphérique	5	4	2	1
Diminution pondérale	2	0	—	—
Hausse de la CPK	—	—	1	0
<b>Appareil locomoteur</b>				
Arthrite	—	—	3	1
Secousses musculaires	—	—	2	0
Bursite	—	—	2	0
Myasthénie	—	—	1	0
<b>Système nerveux</b>				
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
Diminution de la libido	1	0	—	—
Myoclonie	1	0	—	—
Hypertonie	—	—	7	6

Appareil ou système / Effet indésirable	Phase précoce		Phase avancée	
	Dichlorhydrate de pramipexole n = 388 % observé	Placebo n = 235 % observé	Dichlorhydrate de pramipexole† n = 260 % observé	Placebo † n = 264 % observé
Réaction paranoïaque	—	—	2	0
Délire	—	—	1	0
Troubles du sommeil	—	—	1	0
Dyskinésie	—	—	47	31
Anomalies de la démarche	—	—	7	5
Rêves anormaux	—	—	11	10
<b>Appareil respiratoire</b>				
Dyspnée	—	—	4	3
Rhinite	—	—	3	1
Pneumonie	—	—	2	0
<b>Peau et annexes</b>				
Troubles cutanés	—	—	2	1
<b>Sens spéciaux</b>				
Troubles de la vue	3	0	3	1
Troubles de l'accommodation	—	—	4	2
Diplopie	—	—	1	0
<b>Appareil génito-urinaire</b>				
Impuissance	2	1	—	—
Pollakiurie	—	—	6	3
Infection des voies urinaires	—	—	4	3
Incontinence urinaire	—	—	2	1

† Patients recevant de la lévodopa en concomitance.

\* Il est possible que certains patients aient signalé plusieurs effets indésirables durant l'étude ou lors de son interruption, c'est pourquoi ceux-ci peuvent se retrouver dans plus d'une catégorie.

### Autres effets indésirables signalés durant les essais cliniques (incidence $\geq 1$ %)

Les manifestations indésirables énumérées ci-dessous, signalées par au moins 1 % des patients traités par le dichlorhydrate de pramipexole, ont été signalées aussi souvent sinon plus par les patients recevant le placebo.

#### Maladie de Parkinson en phase précoce

Infection, blessure accidentelle, céphalées, douleurs, tremblements, dorsalgie, syncope, hypotension orthostatique, hypertonie, diarrhée, éruptions cutanées, ataxie, sécheresse de la bouche, crampes dans les jambes, secousses musculaires, pharyngite, sinusite, sudation, rhinite, infection urinaire, vasodilatation, syndrome grippal, hypersalivation, troubles dentaires, dyspnée, augmentation de la toux, démarche anormale, pollakiurie, 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, troubles de l'accommodation, acouphène, diplopie et dysgueusie.

#### Maladie de Parkinson en phase avancée

Nausées, douleurs, infection, céphalées, dépression, tremblements, hypokinésie, anorexie, dorsalgie, dyspepsie, flatulences, ataxie, syndrome grippal, sinusite, diarrhée, myalgie, douleurs abdominales, anxiété, éruptions cutanées, paresthésie, hypertension, hypersalivation, troubles dentaires, apathie, hypotension, sudation, vasodilatation, vomissements, augmentation de la toux,

nervosité, prurit, hyperesthésie, douleur cervicale, syncope, arthralgie, dysphagie, palpitations, pharyngite, vertiges, crampes dans les jambes, conjonctivite et larmoiement.

#### **Relation entre les effets et l'âge, le sexe ou la race**

Parmi les manifestations indésirables survenues pendant le traitement par le dichlorhydrate de pramipexole, les hallucinations en sont une qui semble présenter une relation positive avec l'âge. Par contre, aucune influence du sexe n'a été observée. Étant donné que seul un faible pourcentage (4 %) de patients participant aux essais cliniques n'était pas de race blanche, il n'a pas été possible d'évaluer le lien entre les effets indésirables et la race.

#### **Autres effets indésirables observés dans l'ensemble des essais cliniques de phases II et III**

Durant le programme de mise au point avant commercialisation, 1715 sujets ont reçu du dichlorhydrate de pramipexole. Parmi ceux-ci, 782 ont pris part à des études contrôlées à double insu, au cours desquelles toutes les manifestations indésirables ont été notées selon une terminologie propre à chaque chercheur. Par conséquent, afin de fournir une estimation valable de la proportion des personnes ayant présenté des effets indésirables, ceux-ci ont été groupés dans un nombre plus restreint de catégories, normalisées à l'aide de la terminologie modifiée du dictionnaire COSTART. Ces catégories sont décrites ci-dessous.

Les effets mentionnés ci-dessous sont survenus chez moins de 1 % des 1715 sujets ayant reçu du dichlorhydrate de pramipexole. Exception faite de celles qui ont déjà été mentionnées ci-dessus, toutes les manifestations signalées sont indiquées, indépendamment du lien causal qui les unit ou non au médicament.

Les effets indésirables sont énumérés par ordre décroissant de fréquence dans tous les cas.

**Organisme entier :** fièvre, distension abdominale, raideur cervicale, absence d'effet médicamenteux.

**Appareil cardiovasculaire :** palpitations, angine de poitrine, arythmie auriculaire, angiopathie périphérique.

**Appareil digestif :** changement de couleur de la langue, hémorragie gastro-intestinale, incontinence fécale.

**Système endocrinien :** diabète sucré.

**Sang et système lymphatique :** ecchymoses.

**Métabolisme et nutrition :** goutte, élévation du taux sanguin de triglycérides.

**Appareil locomoteur :** bursite, myasthénie.

**Système nerveux :** apathie, diminution de la libido, réaction paranoïaque, akinésie, coordination anormale, troubles de l'élocution, hyperkinésie, névralgie, délire, manie, comportement agressif.

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

**Peau et annexes :** troubles cutanés, herpès simplex.

**Sens spéciaux :** acouphène, dysgueusie, otite moyenne, sécheresse oculaire, trouble auditif, hémianopsie.

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

Une hypotension peut survenir au début du traitement par le dichlorhydrate de pramipexole, en particulier si la posologie est ajustée trop rapidement.

## **Effets indésirables du médicament observés durant la surveillance après la commercialisation**

Outre les effets indésirables signalés durant les essais cliniques, les effets suivants ont été identifiés (principalement chez les patients atteints de la maladie de Parkinson) durant la période de surveillance faisant suite à la commercialisation du dichlorhydrate de pramipexole. Toutefois, comme ces effets ont été signalés volontairement par une population de patients de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence de manière fiable, ni d'établir le lien de cause à effet avec le médicament.

### Accès de sommeil soudain

Certains patients recevant du dichlorhydrate de pramipexole ont signalé s'être endormis soudainement pendant qu'ils effectuaient des tâches de la vie courante, comme entre autres conduire leur véhicule, ce qui a parfois causé des accidents (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

### Modifications du comportement

Un comportement anormal (indiquant des symptômes de trouble du contrôle des impulsions et des comportements compulsifs), tel qu'une dépendance au jeu pathologique (compulsive), une hypersexualité, des achats compulsifs, une frénésie alimentaire ou une hyperphagie, des troubles de la libido, la paranoïa et l'agitation, a été signalé. Ces modifications du comportement étaient généralement réversibles avec une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement.

Un groupe de symptômes, tels qu'anxiété, crises de panique, dépression, agitation, irritabilité et besoin impérieux de drogue, a été observé durant la phase de réduction de la dose/retrait graduel du traitement (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Modifications du comportement).

### Autres rapports de pharmacovigilance

Une analyse de données groupées tirées d'essais cliniques et des données de pharmacovigilance a révélé des cas de hoquet et de troubles visuels (y compris la diplopie).

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.

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été recensés pendant les études cliniques sur le pramipexole et après sa commercialisation. Dans le cadre d'une étude pharmaco-épidémiologique, le risque d'insuffisance cardiaque était plus élevé chez les patients ayant reçu du pramipexole que chez ceux qui n'en avaient pas reçu. Néanmoins, un lien de causalité n'a pu être établi entre l'administration de pramipexole et l'insuffisance cardiaque.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions médicament-médicament

La mention des médicaments figurant dans le tableau II repose sur les renseignements recueillis dans le cadre d'études cliniques, sur des rapports d'interaction médicamenteuse ou sur les propriétés pharmacologiques du médicament qui peut être utilisé. Pour plus amples renseignements, voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Interactions médicamenteuses.

Le dichlorhydrate de pramipexole ne se lie que très faiblement aux protéines plasmatiques (< 20 %) et il n'est que peu biotransformé chez l'être humain. Par conséquent, il est peu probable qu'il interagisse avec des agents qui modifient la liaison aux protéines ou qui perturbent l'élimination par biotransformation. Les médicaments qui inhibent la sécrétion tubulaire active des médicaments alcalins (cationiques) ou qui sont éliminés par sécrétion tubulaire active peuvent entraver les effets du dichlorhydrate de pramipexole, ce qui se solde par une réduction de la clairance de l'un ou l'autre des médicaments, ou des deux.

**Tableau II — Interactions médicamenteuses possibles ou établies.**

Dichlorhydrate de pramipexole	Effet	Commentaire clinique
<i>Antiparkinsoniens</i>		
Lévodopa/carbidopa	Le pramipexole augmente la $C_{max}$ de la lévodopa d'environ 40 % et réduit son $t_{max}$ , qui passe de 2,5 heures à 0,5 heure. Aucune variation de l'exposition totale (ASC) n'a été observée.  L'association lévodopa/carbidopa n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du pramipexole chez les volontaires en bonne santé.	L'utilisation concomitante de pramipexole et de lévodopa augmente la fréquence des hallucinations. Un ajustement de la dose, voire l'abandon du traitement, pourrait être nécessaire.  On recommande que l'augmentation de la dose de dichlorhydrate de pramipexole soit accompagnée d'une diminution de la dose de lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson, et que celle des autres antiparkinsoniens demeure constante.
Sélégiline	La sélégiline n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique du pramipexole chez les volontaires.	
Amantadine	L'amantadine inhibe le système de transport cationique du rein. Elle peut donc perturber la clairance du pramipexole.	Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie. Voir ci-dessous.
<i>Anticholinergiques</i>		
Anticholinergiques	Comme les anticholinergiques sont principalement excrétés par métabolisme hépatique, les interactions médicamenteuses avec le pramipexole sont peu probables.	
<i>Autres médicaments éliminés par sécrétion rénale</i>		

<b>Dichlorhydrate de pramipexole</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Médicaments éliminés par le système de transport cationique du rein  Amantadine Cimétidine Ranitidine Diltiazem Triamtèrene Vérapamil Quinidine Quinine	Ces médicaments inhibent la sécrétion tubulaire des bases organiques par le système de transport cationique. Ils réduisent à divers degrés la clairance rénale du pramipexole.	En cas de traitement concomitant, songer à effectuer un ajustement de la posologie. Une réduction de la dose pourrait être nécessaire en cas de manifestations indésirables telles que dyskinésie, agitation ou hallucinations.
Médicaments éliminés par le système de transport anionique du rein  Probénécide Céphalosporines Pénicillines Indométhacine Hydrochlorothiazide Chloropramide	Ces médicaments inhibent la sécrétion tubulaire des bases organiques par le système de transport anionique. Ils sont donc peu susceptibles de réduire la clairance rénale du pramipexole.	Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie.
<i>Interactions avec les médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP</i>		
Médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP	Les agents qui inhibent les isoenzymes CYP ne devraient pas nuire à l'élimination du pramipexole.  Le pramipexole n'inhibe pas les isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A4. Bien qu'une inhibition du CYP2D6 ait été observée, le $K_i$ apparent étant de 30 $\mu$ M, cela indique que le dichlorhydrate de pramipexole n'inhibe pas les CYP aux concentrations plasmatiques observées après l'administration de la dose clinique maximale recommandée (1,5 mg <i>tid</i> ).	
<i>Antagonistes dopaminergiques</i>		
Neuroleptiques, p. ex. : phénothiazines butyrophénones thioxathènes  Métoclopramide	Le pramipexole est un agoniste dopaminergique, aussi les antagonistes de la dopamine réduisent-ils sont activité.	L'utilisation concomitante de ces agents n'est pas recommandée.  Le pramipexole peut exacerber les symptômes psychotiques.
<i>Agents divers</i>		
Sédatifs ou alcool	Possibilité d'effets additifs.	En raison de la possibilité d'effets additifs, il faut faire preuve de prudence si, en plus du dichlorhydrate de pramipexole, le patient prend de l'alcool ou d'autres médicaments qui induisent la somnolence.

### **Interactions médicament-aliments**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre le dichlorhydrate de pramipexole et les aliments.

### **Interactions médicament-herbes médicinales**

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre le dichlorhydrate de pramipexole et les herbes médicinales.

### **Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

Il n'existe pas d'interaction connue entre le dichlorhydrate de pramipexole et les épreuves de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Maladie de Parkinson**

TEVA-PRAMIPEXOLE (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) doit être pris par voie orale trois fois par jour, avec ou sans nourriture.

### **Dose oubliée**

En cas d'oubli de dose, le patient ne doit pas prendre deux fois plus de médicament, mais simplement poursuivre son traitement en prenant la prochaine dose à l'heure habituelle.

### **Considérations posologiques**

#### **Adultes**

Afin d'éviter l'hypotension orthostatique et les autres effets indésirables graves, le dichlorhydrate de pramipexole a d'abord été administré en doses sous-thérapeutiques dans toutes les études cliniques. De même, la posologie de TEVA-PRAMIPEXOLE doit être ajustée graduellement chez tous les patients. Augmenter la dose jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique maximal, en tenant compte toutefois des principaux effets indésirables que sont la dyskinésie, les nausées, les étourdissements et les hallucinations.

#### **Traitement initial**

La posologie initiale, de 0,375 mg/jour administré en 3 doses fractionnées, doit augmenter graduellement, à intervalles d'au moins 5 à 7 jours. Le tableau III ci-dessous, qui indique le schéma d'augmentation posologique utilisé dans les études cliniques, peut servir d'exemple.

**Tableau III — TEVA-PRAMIPEXOLE : Schéma d'augmentation posologique suggéré.**

<b>Semaine</b>	<b>Posologie (mg)</b>	<b>Dose quotidienne maximale (mg)</b>
1	0,125 <i>tid</i>	0,375
2	0,25 <i>tid</i>	0,75
3	0,50 <i>tid</i>	1,5
4	0,75 <i>tid</i>	2,25
5	1,00 <i>tid</i>	3,0
6	1,25 <i>tid</i>	3,75

Semaine	Posologie (mg)	Dose quotidienne maximale (mg)
7	1,50 tid	4,5

#### Traitement d'entretien

Le dichlorhydrate de pramipexole est efficace et bien toléré à la posologie de 1,5 à 4,5 mg/jour administrés en trois doses fractionnées égales trois fois par jour, seul ou en association avec de la lévodopa (à raison d'environ 800 mg/jour). Dans une étude à dose fixe menée auprès de patients atteints de la maladie de Parkinson depuis peu, l'administration de doses de dichlorhydrate de pramipexole de 3, 4,5 ou 6 mg/jour n'a pas donné de meilleurs résultats que l'administration d'une dose quotidienne de 1,5 mg. L'utilisation de doses plus élevées peut toutefois procurer des bienfaits thérapeutiques additionnels chez les patients chez qui l'administration d'une dose de 1,5 mg/jour ne permet pas d'obtenir l'effet désiré.

Une diminution de la dose de lévodopa doit être envisagée si TEVA-PRAMIPEXOLE et cet agent sont utilisés en concomitance. Dans l'étude contrôlée menée auprès de patients atteints de la maladie de Parkinson au stade avancé, la posologie de la lévodopa a été réduite de 27 % en moyenne par rapport à sa valeur initiale.

#### Interruption du traitement

On recommande de diminuer progressivement la dose de TEVA-PRAMIPEXOLE en comprimés, à raison de 0,75 mg par jour, jusqu'à ce que la posologie ait été réduite à 0,75 mg par jour. Par la suite, la dose devrait être réduite de 0,375 mg par jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

#### **Dose recommandée et ajustement posologique**

La dose maximale de TEVA-PRAMIPEXOLE recommandée est de 4,5 mg par jour. Il n'est pas recommandé d'administrer TEVA-PRAMIPEXOLE à raison de 6 mg par jour, car à pareille dose, l'incidence de certains effets indésirables est plus élevée.

#### Posologie chez les patients recevant de la lévodopa en concomitance

On recommande de réduire la dose de lévodopa durant l'augmentation de la posologie de TEVA-PRAMIPEXOLE ainsi que durant le traitement d'entretien. Cette procédure peut être nécessaire afin d'éviter une stimulation dopaminergique excessive chez les patients qui reçoivent de la lévodopa en concomitance avec le pramipexole.

#### Patients souffrant d'insuffisance rénale

Étant donné que la clairance du dichlorhydrate de pramipexole est plus faible chez les insuffisants rénaux (voir Pharmacocinétique), les recommandations posologiques suivantes devraient être considérées.

Il n'est pas nécessaire de réduire la dose quotidienne ni la fréquence d'administration chez les patients dont 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 posologie initiale de TEVA-PRAMIPEXOLE devrait être de 0,25 mg par jour administré en deux doses fractionnées de 0,125 mg. Il ne faut pas administrer plus de 2,25 mg de pramipexole par jour. Chez les patients dont la clairance de la créatinine se situe entre 15 et 30 mL/min, la posologie

initiale de TEVA- PRAMIPEXOLE devrait être de 0,125 mg par jour administré en une seule dose. Il ne faut pas administrer plus de 1,5 mg de pramipexole par jour.

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

En cas de diminution de la fonction rénale durant le traitement d'entretien, réduire la dose quotidienne de TEVA-PRAMIPEXOLE dans les mêmes proportions que la réduction de la clairance de la créatinine. Par exemple, si la clairance de la créatinine chute de 30 %, diminuer la dose quotidienne de TEVA-PRAMIPEXOLE de 30 % aussi. La dose quotidienne peut être administrée en deux doses fractionnées si la clairance de la créatinine se situe entre 20 et 50 mL/min, et en une seule dose si elle est inférieure à 20 mL/min.

#### Patients souffrant d'insuffisance hépatique

On considère qu'il n'est pas nécessaire de réduire la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique étant donné qu'environ 90 % du médicament absorbé est éliminé par les reins.

#### Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité de TEVA-PRAMIPEXOLE n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents ( $\leq 18$  ans).

### **SURDOSAGE**

**Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.**

#### **Signes et symptômes**

L'expérience clinique concernant le surdosage massif est inexistante. Les effets indésirables d'un surdosage devraient être associés au profil pharmacodynamique des agonistes de la dopamine et donc comprendre des nausées, des vomissements, de l'hyperkinésie, des hallucinations, de l'agitation et de l'hypotension.

Pendant deux jours, un patient souffrant de schizophrénie depuis 10 ans (ayant participé à une étude sur la schizophrénie) a pris 11 mg/jour de dichlorhydrate de pramipexole, soit deux à trois fois la dose quotidienne recommandée dans le protocole. Aucun effet indésirable associé à cette forte dose n'a été signalé. La tension artérielle du patient est restée stable, mais sa fréquence cardiaque a atteint les 100 à 120 battements par minute. Le médicament n'étant pas assez efficace dans son cas, le patient s'est retiré de l'étude au bout de deux semaines.

#### **Traitement recommandé**

On ne connaît pas d'antidote au surdosage d'agonistes dopaminergiques. L'administration d'une phénothiazine ou d'un agent neuroleptique de type butyrophénone peut être indiquée en présence de signes de stimulation du système nerveux central, mais l'efficacité de ces médicaments pour

neutraliser les effets d'un surdosage n'a pas été évaluée. Le traitement d'un surdosage peut nécessiter des mesures générales de soutien, ainsi qu'un lavage gastrique, l'administration de liquides intraveineux et une surveillance électrocardiographique. L'hémodialyse n'est pas utile.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Le dichlorhydrate de pramipexole est un agoniste dopaminergique qui n'est pas dérivé de l'ergot et qui, *in vitro*, possède une haute spécificité pour la sous-famille de récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub>. Le pramipexole est un agoniste complet et a une affinité plus élevée pour les sous-types D<sub>3</sub> (que l'on retrouve principalement dans l'aire mésolimbique) que pour les sous-types D<sub>2</sub> ou D<sub>4</sub>. Bien que le dichlorhydrate de pramipexole possède une affinité supérieure pour la sous-famille D<sub>2</sub>, il n'a qu'une faible affinité pour les récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergiques et une affinité négligeable ou indécélable pour les récepteurs des benzodiazépines et de l'adénosine ainsi que pour les récepteurs adrénergiques et histaminergiques et les autres récepteurs dopaminergiques.

On pense que la capacité du pramipexole à soulager les signes et symptômes de la maladie de Parkinson tient à son pouvoir de stimuler les récepteurs dopaminergiques du corps strié. Cette supposition est étayée par le fait que cet agent contrecarre de manière dépendante de la dose les symptômes parkinsoniens observés chez les singes rhésus ayant préalablement reçu de la *N*-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP), un agent qui détruit les neurones dopaminergiques de la substantia nigra.

Une augmentation des taux de prolactine a été observée en fonction de la dose administrée chez des volontaires.

### Pharmacocinétique

**Absorption** : Le pramipexole est rapidement absorbé après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques culminant après 1 à 3 heures. La biodisponibilité absolue du pramipexole est supérieure à 90 %. Le pramipexole peut être administré avec ou sans nourriture. Les repas à haute teneur lipidique n'affectent pas l'ampleur de l'absorption du pramipexole (ASC et C<sub>max</sub>) chez les volontaires en bonne santé, mais ils augmentent d'environ 1 heure le temps nécessaire pour que les concentrations plasmatiques atteignent leur valeur maximale (t<sub>max</sub>).

La pharmacocinétique du pramipexole est linéaire dans l'intervalle posologique recommandé pour les patients souffrant de la maladie de Parkinson.

**Distribution** : Le pramipexole se distribue abondamment, son volume de distribution étant voisin de 500 L. Son taux de liaison aux protéines plasmatiques est inférieur à 20 %. Dans le sérum, l'albumine représente la protéine fixatrice majeure. Le pramipexole s'introduit dans les globules rouges, comme en témoignent un ratio érythrocytes/plasma d'environ 2,0 et un ratio sang/plasma avoisinant 1,5. L'autoradiographie du corps entier et la mesure des concentrations cérébrales chez le rat indiquent que le pramipexole se distribue abondamment dans l'organisme (ainsi que dans le cerveau), ce qui cadre avec l'important volume de distribution observé chez l'être humain.

**Métabolisme et excrétion :** Le pramipexole est éliminé principalement par le rein. En effet, après administration intraveineuse ou orale d'une dose unique radiomarquée au  $^{14}\text{C}$ , environ 88 % du produit se retrouve dans l'urine des volontaires sains et moins de 2 % dans les fèces. La demi-vie d'élimination terminale est d'environ 8,5 heures chez les jeunes volontaires (de 30 ans en moyenne) et d'environ 12 heures chez les volontaires plus âgés (de 70 ans en moyenne). La proportion de la dose radiomarquée récupérée telle quelle s'élève à environ 90 %; quant aux 10 % restants, aucun métabolite spécifique ne leur a été associé. De plus, aucune inversion de configuration ni racémisation mesurables du pramipexole, énantiomère lévogyre (-), ne sont observées *in vivo*.

La clairance rénale du pramipexole est d'environ 400 mL/min, ce qui est à peu près trois fois plus élevé que le taux de filtration glomérulaire. Par conséquent, le pramipexole est sécrété par les tubes rénaux, probablement par l'entremise du système de transport cationique.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

Étant donné que le traitement commence par l'administration d'une dose sous-thérapeutique appelée à augmenter en fonction de la tolérabilité clinique jusqu'à obtention d'un effet thérapeutique optimal, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale de pramipexole en fonction du sexe du patient, de son poids ou de son âge. Cependant, il peut être nécessaire de l'ajuster en cas d'insuffisance rénale, car cette affection peut réduire grandement la capacité du rein à éliminer le pramipexole.

**Patients atteints de la maladie Parkinson en phase précoce vs en phase avancée :** La pharmacocinétique du pramipexole observée chez les malades en phase précoce est comparable à celle observée chez les malades en phase avancée.

**Volontaires sains :** Un essai clinique mené chez des volontaires sains a révélé une hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque chez ces derniers lorsqu'on augmentait la dose de pramipexole en comprimés à libération prolongée plus rapidement (à intervalles de 3 jours, jusqu'à la dose de 4,5 mg par jour) que ce qui est recommandé. Cet effet n'a pas été observé dans les études menées chez des patients.

**Enfants :** La pharmacocinétique du pramipexole n'a pas été évaluée chez les enfants.

**Personnes âgées :** Étant donné que la clairance rénale du pramipexole est liée à la fonction rénale et que celle-ci diminue avec le vieillissement, la clairance orale totale accuse une réduction d'environ 25 % à 30 % chez les personnes âgées ( $\geq 65$  ans), par rapport à celle observée chez de jeunes volontaires en bonne santé ( $< 40$  ans). Cette diminution de la clairance entraîne une augmentation de la demi-vie d'élimination, qui passe d'environ 8,5 heures chez les jeunes volontaires (de 30 ans en moyenne) à 12 heures chez leurs aînés (volontaires de 70 ans en moyenne).

**Sexe :** La clairance du pramipexole est d'environ 30 % moins élevée chez les femmes que chez les hommes, inégalité principalement attribuable à la différence de poids corporel entre les sexes. Cette diminution de la clairance entraîne une augmentation de 16 % à 42 % de l'ASC et de 2 % à 10 % de la  $C_{\text{max}}$ . Cet écart demeure constant dans les groupes d'âges de 20 à 80 ans. La

différence entre la demi-vie du pramipexole observée chez les hommes et les femmes est inférieure à 10 %.

**Race** : Une analyse rétrospective des données pharmacocinétiques démographiques recueillies chez des patients atteints de la maladie de Parkinson ayant reçu du pramipexole à libération immédiate semble indiquer que la clairance orale du pramipexole est supérieure de 17 % chez les hommes de race noire comparativement aux hommes de race blanche.

**Insuffisance hépatique** : L'influence potentielle de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique du pramipexole n'a pas été évaluée, mais on estime qu'elle est mineure. En effet, étant donné que 90 % de la dose de pramipexole marqué au  $^{14}\text{C}$  est excrété telle quelle dans l'urine, l'insuffisance hépatique ne devrait pas avoir d'effet marqué sur l'élimination de cet agent.

**Insuffisance rénale** : Par rapport aux valeurs observées chez les volontaires sains, la clairance du pramipexole accuse une diminution d'environ 75 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ( $\text{Cl}_{\text{cr}}$  d'environ 20 L/min) et d'environ 60 % chez les patients souffrant d'insuffisance modérée ( $\text{Cl}_{\text{cr}}$  d'environ 40 mL/min). On recommande donc l'utilisation d'une dose initiale et d'une dose d'entretien plus faibles chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La clairance du pramipexole présente une bonne corrélation avec celle de la créatinine, quel que soit le degré d'insuffisance rénale. Par conséquent, la clairance de la créatinine peut être utilisée pour prédire le degré de diminution de la clairance du pramipexole. Comme la diminution de la clairance du pramipexole est encore plus marquée chez les patients sous dialyse ( $n = 7$ ) que chez les patients atteints d'insuffisance rénale prononcée, l'administration de cet agent n'est pas recommandée chez les insuffisants rénaux au stade terminal.

## **Interactions médicament-médicament**

### Anticholinergiques

Étant donné que les anticholinergiques sont éliminés principalement par métabolisme hépatique, il est peu probable d'observer une interaction entre ces médicaments et le pramipexole.

### Antiparkinsoniens

La sélégiline n'a pas modifié la pharmacocinétique du pramipexole chez les volontaires ( $n = 11$ ), non plus d'ailleurs que l'association lévodopa/carbidopa ( $n = 10$ ). En ce qui a trait à l'amantadine toutefois, une analyse de pharmacocinétique chez certaines populations ( $n = 54$ ) semble indiquer que cet agent peut perturber la clairance orale du pramipexole. Le pramipexole, quant à lui, ne modifie pas l'ampleur de l'absorption (ASC) ou l'élimination de la combinaison lévodopa/carbidopa, mais il augmente la  $C_{\text{max}}$  de la lévodopa d'environ 40 % et en réduit le  $t_{\text{max}}$ , qui passe de 2,5 à 0,5 h.

On recommande que l'augmentation de la dose de TEVA-PRAMIPEXOLE soit accompagnée d'une diminution de la dose de lévodopa dans le traitement de la maladie de Parkinson, et que celle des autres antiparkinsoniens demeure constante.

### Cimétidine

La cimétidine, inhibiteur connu de la sécrétion rénale des bases organiques par le système de transport cationique du rein, augmente l'ASC et la demi-vie d'élimination du dichlorhydrate de pramipexole de 50 % et de 40 % respectivement chez les volontaires (n = 12).

#### Probénécide

Inhibiteur connu de la sécrétion rénale des acides organiques par le système de transport anionique du rein, le probénécide ne modifie pas la pharmacocinétique du dichlorhydrate de pramipexole chez les volontaires (n = 12).

#### Autres médicaments éliminés par sécrétion rénale

L'administration concomitante de médicaments sécrétés par le système de transport cationique du rein (p. ex. amantadine, cimétidine, ranitidine, diltiazem, triamtérène, vérapamil, quinidine et quinine) peut faire diminuer la clairance orale du dichlorhydrate de pramipexole, ce qui peut commander un ajustement de la dose de TEVA-PRAMIPEXOLE. En cas d'administration concomitante de ces agents (amantadine comprise), il faut porter une attention particulière aux signes de stimulation dopaminergique excessive, comme la dyskinésie, l'agitation ou les hallucinations. L'apparition de tels signes exige une réduction de la posologie. L'administration concomitante de médicaments sécrétés par le système de transport anionique du rein (p. ex. céphalosporines, pénicillines, indométhacine, hydrochlorothiazide et chlorpropamide) n'est pas susceptible de modifier la clairance orale de TEVA-PRAMIPEXOLE.

#### Interactions avec les inhibiteurs du CYP

Les inhibiteurs des enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> ne sont pas susceptibles de perturber l'élimination de TEVA-PRAMIPEXOLE, car ces enzymes ne jouent pas de rôle appréciable dans le métabolisme *in vivo* ou *in vitro* du dichlorhydrate de pramipexole. Le pramipexole n'inhibe pas les isoenzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 ou CYP3A4. Bien qu'une inhibition du CYP2D6 ait été observée, le K<sub>i</sub> apparent étant de 30 µM, cela indique que le dichlorhydrate de pramipexole n'inhibe pas les CYP aux concentrations plasmatiques observées après l'administration de la dose clinique maximale recommandée (1,5 mg *tid*).

#### Antagonistes de la dopamine

Étant donné que le dichlorhydrate de pramipexole est un agoniste dopaminergique, les antagonistes de la dopamine, tels que les neuroleptiques (phénothiazine, butyrophénone, thioxanthènes) ou le métoclopramide, peuvent diminuer l'efficacité de TEVA-PRAMIPEXOLE et ne devraient donc pas, règle générale, être administrés en concomitance avec ce dernier.

#### Agents divers

En raison de la possibilité d'effets additifs, il faut faire preuve de prudence si, en plus de TEVA-PRAMIPEXOLE, le patient prend de l'alcool ou d'autres médicaments qui provoquent de la somnolence, ou encore s'il prend un agent qui augmente les concentrations plasmatiques de pramipexole (p. ex. cimétidine).

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à la température ambiante (15 °C à 25 °C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES CONCERNANT LA MANIPULATION

Ce produit doit être remis dans son contenant d'origine. Protéger de la lumière et de l'humidité.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés TEVA-PRAMIPEXOLE contiennent les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, mannitol, polyvidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et stéarylfumarate de sodium.

TEVA-PRAMIPEXOLE (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) est offert en flacons de 90 comprimés.

**0,25 mg** : Comprimés sécables, ronds, plats, à bords biseautés, blancs à blanc cassé, portant un « P1 » gravé de part et d'autre de la rainure horizontale d'un côté et « TV » de l'autre.

**0,5 mg** : Comprimés sécables, ronds, ovales, à bords biseautés, blancs à blanc cassé, portant un « P » gravé de part et d'autre de la rainure horizontale d'un côté et « TV » de l'autre.

**1,0 mg** : Comprimés sécables, ronds, plats, à bords biseautés, blancs à blanc cassé, portant un « P3 » gravé de part et d'autre de la rainure horizontale d'un côté et « TV » de l'autre.

**1,5 mg** : Comprimés sécables, ronds, plats, à bords biseautés, blancs à blanc cassé, portant un « P4 » gravé de part et d'autre de la rainure horizontale d'un côté et « TV » de l'autre.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse : Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté

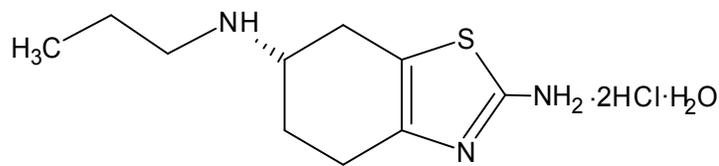
Nom courant : Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté  
(INN/USAN)

Dénomination systématique (IUPAC) : Dichlorhydrate de (S)-2-amino-4,5,6,7-tétrahydro-6-propylaminobenzothiazole monohydraté

Formule brute :  $C_{10}H_{21}Cl_2N_3OS$

Masse moléculaire : 302,25 g/mol

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques : Le dichlorhydrate de pramipexole est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé soluble dans le méthanol. Sa rotation optique spécifique est de  $-64,00^\circ$  à  $-70,00^\circ$ .

## ESSAIS CLINIQUES

### Étude de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-dessous présente les données pharmacocinétiques calculées d'après les résultats d'une étude comparative croisée bilatérale à simple insu dans laquelle 24 volontaires sains à jeun ont reçu deux préparations différentes de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté — comprimés TEVA-PRAMIPEXOLE (Teva Canada Limitée) et SIFROL<sup>®</sup> (Boehringer Ingelheim International, Allemagne) — administrées en doses uniques de 0,5 mg. Un équivalent aux comprimés du produit de référence canadien Mirapex<sup>®</sup>, commercialisé par Boehringer Ingelheim Canada limitée) administrés à 24 volontaires sains à jeun.

Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté (1 × 0,25 mg) D'après les données mesurées <b>Non corrigées en fonction de la puissance</b> Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport de la moyenne géométrique (%)	IC <sub>90</sub> %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	9,7463 9,8452 (14)	9,3579 9,4683 (16)	104,15	99,51 – 109,01
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	10,4613 10,5598 (14)	10,0698 10,1930 (16)	103,89	99,20 – 108,80
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0,8607 0,9138 (38)	0,8139 0,8492 (33)	105,74	97,68 – 114,47
t <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,43 (35)	2,53 (34)		
t <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	9,09 (18)	9,13 (19)		

\* Comprimés TEVA-PRAMIPEXOLE à 0,5 mg (Teva Canada Limitée, Canada)

† Comprimés Sifrol<sup>®</sup> à 0,18 mg (0,25 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté renfermant 0,18 mg de pramipexole) (Boehringer Ingelheim GmbH, Germany)

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV)

### Maladie de Parkinson

#### Démographie de l'étude et méthodologie

En date du 29 février 1996, 1715 patients avaient été exposés au dichlorhydrate de pramipexole, dont 669 pendant plus d'un an et 222 pendant plus de deux ans.

L'efficacité du dichlorhydrate de pramipexole dans le traitement de la maladie de Parkinson a été évaluée dans un programme multinational de mise au point de médicaments composé de sept essais contrôlés à répartition aléatoire. Trois d'entre eux ont été menés auprès de patients

souffrant de la maladie depuis peu et ne prenant pas de lévodopa, et les quatre autres, auprès de patients dont la maladie était plus avancée, et qui prenaient de la lévodopa en concomitance. Parmi ces sept études, trois essais de phase III ont fourni les arguments les plus convaincants relativement à l'efficacité du dichlorhydrate de pramipexole dans le traitement de la maladie de Parkinson chez des patients prenant ou non de la lévodopa en concomitance. Les deux premiers ont été menés auprès de patients en phase précoce (ne prenant pas de lévodopa) et la troisième auprès de patients beaucoup plus atteints et recevant de la lévodopa aux doses maximales tolérées.

### **Résultats des études**

Toutes les études ont utilisé l'UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ou l'une ou plusieurs de ses sous-échelles pour évaluer le point d'aboutissement primaire.

#### Études chez les patients atteints de la maladie de Parkinson depuis peu

Les patients de ces deux études étaient atteints de la maladie de Parkinson depuis 2 ans en moyenne, n'avaient été que peu exposés, voire pas du tout, à la lévodopa et ne présentaient ni phénomène « on-off », ni dyskinésie caractéristiques du stade avancé de la maladie.

Le premier essai consistait en une étude contrôlée à double insu menée auprès de patients répartis aléatoirement en deux groupes parallèles, l'un devant recevoir du dichlorhydrate de pramipexole (n = 164) et l'autre, un placebo (n = 171), chacun administré en doses croissantes pendant 7 semaines, puis ensuite en doses d'entretien pendant 6 mois. Les patients pouvaient prendre de la sélégiline et(ou) des anticholinergiques, mais non de la lévodopa. Les patients du groupe de traitement ont reçu une dose initiale de dichlorhydrate de pramipexole de 0,375 mg/jour, quantité qui a ensuite été augmentée graduellement jusqu'à la dose maximale tolérée (qui ne dépassait pas 4,5 mg/jour toutefois), administrée en trois doses fractionnées. L'amélioration moyenne de l'état des patients à la fin de la période d'entretien de 6 mois était, par rapport aux valeurs initiales, de 1,9 à l'échelle UPDRS (partie II : sous-échelle d'évaluation des activités de la vie quotidienne) pour les patients sous dichlorhydrate de pramipexole et de -0,4 pour ceux sous placebo. En ce qui a trait à la motricité (partie III de l'échelle UPDRS), l'amélioration moyenne par rapport aux valeurs initiales était de 5,0 chez les patients ayant reçu le dichlorhydrate de pramipexole et de -0,8 chez les patients ayant reçu le placebo. Dans les deux cas, la différence observée était statistiquement significative. La dose quotidienne moyenne de dichlorhydrate de pramipexole durant le traitement d'entretien était de 3,8 mg/jour.

L'écart entre la dose quotidienne moyenne administrée aux hommes et celle administrée aux femmes ne dépassait pas 10 %. Les patients de plus de 75 ans (n = 26) ont reçu la même dose quotidienne moyenne que leurs cadets.

La deuxième étude, un essai parallèle à double insu destiné à évaluer la relation entre la dose et la réponse, comprenait une période de 6 semaines pendant lesquelles la dose a été augmentée graduellement, suivie d'une période d'entretien de 4 semaines. Au total, 264 patients ont été admis qui pouvaient prendre de la sélégiline, des anticholinergiques, de l'amantadine ou une combinaison de ces agents, mais aucun ne devait prendre de lévodopa. Ces patients ont été répartis aléatoirement dans un groupe de traitement à dose fixe (1,5 mg, 3,0 mg 4,5 mg ou 6,0 mg de dichlorhydrate de pramipexole par jour) ou un groupe sous placebo. Aucune relation entre la dose et la réponse n'a été observée. De part et d'autre de l'échelle UPDRS, la différence entre les

deux groupes était statistiquement significative et en faveur du groupe de traitement pour toutes les doses.

La différence d'âge ou de sexe n'a eu aucune incidence sur l'efficacité du traitement dans les deux études ci-dessus mentionnées. Les patients qui prenaient de la sélégiline ou un agent anticholinergique ont répondu au traitement de manière semblable à ceux qui n'en prenaient pas.

Il n'existe aucune étude à l'heure actuelle qui a comparé les effets du dichlorhydrate de pramipexole avec ceux de la lévodopa.

#### Études chez les patients atteints de la maladie de Parkinson depuis longtemps

Les principaux outils d'évaluation de cette étude étaient l'échelle UPDRS et le journal quotidien des patients, dans lequel ceux-ci consignaient la durée de leurs périodes « on » et « off ».

Les patients de cette étude (dichlorhydrate de pramipexole, n = 181; placebo, n = 179) étaient atteints de la maladie de Parkinson depuis 9 ans en moyenne. Leur exposition à la lévodopa durait depuis 8 ans en moyenne et, durant l'étude, ils en prenaient en concomitance et avaient des périodes « on-off ». En outre, les patients pouvaient également prendre de la sélégiline, des anticholinergiques, de l'amantadine ou n'importe quelle combinaison de ces agents en plus. Le déroulement de l'étude comprenait une période de 7 semaines d'augmentation graduelle de la dose, suivie d'une période d'entretien de 6 mois. Les patients du groupe de traitement ont reçu une dose initiale de dichlorhydrate de pramipexole de 0,375 mg/jour, quantité qui a ensuite été augmentée graduellement jusqu'à la dose maximale tolérée (qui ne dépassait pas 4,5 mg/jour toutefois), administrée en trois doses fractionnées. L'amélioration moyenne de l'état des patients à la fin de la période d'entretien de 6 mois était, par rapport aux valeurs initiales, de 2,7 à l'échelle UPDRS (partie II : sous-échelle d'évaluation des activités de la vie quotidienne) pour les patients sous dichlorhydrate de pramipexole et de 0,5 pour ceux sous placebo. En ce qui a trait à la motricité (partie III de l'échelle UPDRS), l'amélioration moyenne par rapport aux valeurs initiales était de 5,6 chez les patients ayant reçu le dichlorhydrate de pramipexole et de 2,8 chez les patients ayant reçu le placebo. Dans les deux cas, la différence observée était statistiquement significative. La dose quotidienne moyenne de dichlorhydrate de pramipexole durant le traitement d'entretien était de 3,5 mg/jour. La dose de lévodopa pouvait être réduite en cas de dyskinésie ou d'hallucinations. Elle l'a d'ailleurs été chez 76 % des patients sous dichlorhydrate de pramipexole et chez 54 % des patients sous placebo. En moyenne, la réduction atteignait 27 % chez les premiers, et 5 % chez les seconds.

La dose quotidienne moyenne reçue par les femmes était d'environ 10 % inférieure à celle administrée aux hommes. De même, la dose administrée aux patients de plus de 75 ans (n = 24) était elle aussi d'environ 10 % inférieure à la dose reçue par leurs cadets.

Avant le début de l'étude, la durée moyenne des périodes « off » était d'environ 6 heures dans les deux groupes. Tout au long de l'étude, la durée moyenne des périodes « off » des patients sous dichlorhydrate de pramipexole s'établissait à environ 4 heures, tandis que chez les patients sous placebo, elle n'a essentiellement pas changé.

La différence d'âge ou de sexe n'a eu aucune incidence sur l'efficacité du traitement.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Études de liaison aux récepteurs

Selon les études précliniques qui ont comparé d'une part l'activité pharmacologique relative de chacun des isomères optiques du pramipexole avec celle du mélange racémique et, d'autre part, l'affinité de chacune de ces molécules pour le récepteur (par déplacement du [3H]-spiropéridol), il ressort que l'énantiomère le plus puissant est l'isomère lévogyre.

Des études menées avec des récepteurs humains clonés exprimés dans des cellules ovariennes du hamster chinois (CHO) en culture indiquent que, au sein de la sous-famille de récepteurs D<sub>2</sub> récemment découverte, c'est pour le sous-type D<sub>3</sub> que le pramipexole a le plus d'affinité ( $K_i = 0,5$  nM). L'affinité du pramipexole envers le récepteur D<sub>3</sub> est environ 5 à 10 fois plus élevée que son affinité pour les formes à haute affinité des sous-types D<sub>2S</sub>, D<sub>2L</sub> et D<sub>4</sub> ( $K_i = 3,3$ ,  $3,9$  et  $5,1$  nM respectivement). De même que dans le cas des autres agonistes de la dopamine, l'exposition du récepteur à un analogue non hydrolysable du GTP diminue beaucoup moins l'affinité du pramipexole envers le récepteur D<sub>3</sub> qu'envers les sous-types D<sub>2</sub> ou D<sub>4</sub> clonés. Ce léger décalage de l'affinité des agonistes pour le récepteur D<sub>3</sub>, produit par le GTP, constitue un indice que le couplage de ce récepteur à la protéine G du système de second messenger dans les cellules CHO est plutôt faible.

Le pramipexole ne se lie pas qu'au récepteur dopaminergique D<sub>2</sub>; en effet, il possède également une faible affinité pour les récepteurs adrénérgiques alpha-2 ainsi qu'une très faible affinité pour les récepteurs histaminérgiques H<sub>2</sub> et sérotoninérgiques 5-HT<sub>1A</sub>. L'affinité du pramipexole pour les récepteurs de l'adénosine et des benzodiazépines ainsi que pour les autres récepteurs dopaminérgiques, adrénérgiques, histaminérgiques, sérotoninérgiques, cholinérgiques et glutamatergiques est négligeable ou indécélable.

Afin d'étudier la distribution des sites de liaison du pramipexole dans le cerveau des rats, des autoradiographies du complexe ligand-récepteur ont été effectuées avec du pramipexole tritié (5 nM, 62 Ci/mmol). C'est dans les cellules de Calleja, décrites antérieurement comme renfermant un ARNm codant le récepteur D<sub>3</sub> mais non les récepteurs D<sub>2</sub> ou D<sub>4</sub>, que la plus grande concentration de sites de liaison du [3H]-pramipexole a été décelée. On a également observé une importante liaison du [3H]-pramipexole dans d'autres régions mésolimbiques, comme le nucleus accumbens, le tubercule olfactif et l'amygdale. Une liaison importante a également été observée dans le noyau caudé, mais elle était toutefois légèrement moins élevée que dans l'aire mésolimbique. Le rapport ARNm-D<sub>2</sub> : ARNm-D<sub>3</sub> est plus élevé dans les aires striées que dans les régions mésolimbiques. On a décelé moins de sites de liaison du [3H]-pramipexole dans l'aire ventro-tegmentale et la substance noire, deux aires riches en corps cellulaires de neurones dopaminérgiques. Bien qu'il soit probable qu'une bonne part de cette liaison du [3H]-pramipexole reflète les récepteurs D<sub>2</sub>, le taux de liaison relativement élevé dans les régions mésolimbiques pourrait refléter l'affinité préférentielle du pramipexole pour le sous-type D<sub>3</sub>.

### Études chez l'animal

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

Le traitement par la réserpine entraîne une déplétion des monoamines, dopamine comprise. Les animaux ainsi traités sont essentiellement akinétiques, mais cet état peut être aboli par l'administration d'agonistes de la dopamine.

Le pramipexole (30  $\mu\text{mol/kg}$ , soit 9 mg/kg i.p.) a stimulé l'activité locomotrice chez les souris réserpinisées. Ces données témoignent d'une stimulation, induite par le pramipexole, des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques dans les ganglions basaux.

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

L'halopéridol, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques, provoque chez le rat une hypomotilité, de la rigidité ainsi que la catalepsie. Or on considère la catalepsie comme un signe hautement prédictif d'effets secondaires extrapyramidaux de type parkinsonien induits par les neuroleptiques.

Dans une étude menée chez le rat, les animaux ont reçu des injections d'halopéridol à la dose de 1 mg/kg. Les rats ont été considérés comme cataleptiques si, 2 heures après l'administration de l'halopéridol, ils demeuraient immobiles pendant au moins 30 secondes les pattes antérieures appuyées sur une tige placée à une hauteur de 6 à 8 cm. L'administration de pramipexole a supprimé la catalepsie, suppression qui s'est avérée dépendante de la dose et pour laquelle la  $DE_{50}$  a été évaluée à 4,4 mg/kg s.c.

Dans une deuxième étude, la catalepsie produite par l'administration de 5  $\mu\text{mol/kg}$  s.c. (2 mg/kg) d'halopéridol a été mesurée d'après le temps pendant lequel les rats sont demeurés immobiles les pattes antérieures sur un cube de bois. L'administration de pramipexole (50  $\mu\text{ol/kg}$  = 15,1 mg/kg) a immédiatement aboli la catalepsie.

#### Comportement giratoire chez des rats ayant subi une lésion à la 6-hydroxydopamine (6-OHDA)

L'injection unilatérale de 6-OHDA dans le faisceau médian du prosencéphale du rat produit une dégénérescence sélective des neurones dopaminergiques présynaptiques, ce qui rend l'animal essentiellement hémiparkinsonien. Les neurones postsynaptiques au site de la lésion deviennent alors hypersensibles aux agonistes de la dopamine. Lorsqu'on administre un agoniste dopaminergique à des rats ainsi lésés, on observe un comportement giratoire controlatéral. Le nombre de rotations est évalué à l'aide d'un rotamètre.

Dans une première étude, on a testé le pramipexole et, à titre de produit de comparaison, l'apomorphine à des doses de 0,01 à 0,1 mg/kg. Le SCH 23390 et l'halopéridol ont été utilisés pour déterminer la sous-famille de récepteurs impliqués, car il s'agit de deux antagonistes sélectifs des récepteurs dopaminergiques, plus précisément des récepteurs  $D_1$  et  $D_2$  respectivement. Tous ces composés ont été administrés par voie sous-cutanée.

Le pramipexole ( $DE_{50}$  = 0,026 mg/kg, effet maximum observé 80 à 140 minutes après l'administration) et l'apomorphine ( $DE_{50}$  = 0,030 mg/kg, effet maximum observé 5 à 65 minutes après l'administration) ont tous deux induit un comportement giratoire controlatéral chez les rats lésés à la 6-OHDA. Toutefois, alors que l'effet de l'apomorphine avait disparu après 80 minutes, celui du pramipexole s'est maintenu pendant les 2 heures qu'a duré l'enregistrement.

L'administration préalable de 0,05 mg/kg d'halopéridol a grandement atténué l'effet du pramipexole (0,05 mg/kg). Le SCH 23390 a également entraîné une inhibition de l'effet, mais il a fallu administrer une dose très élevée (2 mg/kg), et le résultat était de moindre ampleur.

Une seconde étude a confirmé l'effet puissant et durable du pramipexole dans ce modèle animal de la maladie de Parkinson. L'effet maximal a été observé à la dose de 0,3 µmol/kg (0,09 mg/kg) s.c. L'administration de doses plus élevées a produit un effet moindre.

#### Symptômes parkinsoniens induits par la MPTP chez le singe rhésus

La MPTP (*N*-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) est une neurotoxine hautement sélective qui détruit les neurones dopaminergiques de la zona compacta de la substance noire. La déplétion chronique de dopamine dans la substance noire provoque un syndrome qui ressemble à la maladie de Parkinson avancée. Les effets de la MPTP sont irréversibles. En raison de l'énervation chronique, les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> postsynaptiques deviennent hypersensibles. Étant donné que, dans ce modèle, les neurones présynaptiques ont été détruits, toute activité présynaptique d'un composé dans la substance noire est exclue.

Le pramipexole (0,03 à 0,1 mg/kg i.m.) a produit une abolition dose-dépendante des symptômes pseudoparkinsoniens chez les singes rhésus traités par la MPTP. La dose ayant permis de contrer les symptômes chez 50 % des animaux (DE<sub>50</sub>) s'est établie à 0,045 mg/kg i.m. À 0,06 mg/kg, le pramipexole s'est révélé efficace chez tous les animaux. L'activité locomotrice des animaux, mesurée grâce à un dispositif électronique installé sur leur patte avant, est retournée à la normale et n'a pas dépassé celle des animaux qui n'avaient pas reçu de MPTP au préalable. Nuls mouvements stéréotypés, excitation anormale, salivation ou sédation n'ont été observés aux doses évaluées. L'administration d'une dose de 0,1 mg/kg i.m. a produit des effets qui ont duré plus de 5 heures.

Les effets de l'administration de doses orales de pramipexole de 0,05 à 0,1 mg/kg ont été évalués dans une autre étude chez des singes rhésus ayant reçu de la MPTP. À la dose de 0,075 mg/kg, le composé a complètement aboli les symptômes parkinsoniens, effet qui a duré entre 5 et 24 heures.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

La toxicité aiguë du pramipexole a été étudiée chez la souris, le rat et le chien, animaux chez lesquels le composé a été administré en doses uniques par voies orale et intraveineuse. L'administration de la dose de pramipexole a été suivie d'une période d'observation de 14 jours. Le tableau ci-après présente les données de létalité comparative.

**Tableau IV — Comparaison des DL<sub>50</sub> en fonction des espèces.**

Souche animale	Groupe initial	Voie d'administration	Doses (mg/kg)	DL <sub>50</sub> (mg/kg) approximative (IC <sub>95</sub> %)
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 : 1883 (151,9 – 194,9) M,F : 168,8 (150,8 – 195,2)
Chbi:NMRI	5M, 5F	Intraveineuse	0, 70, 100 (dans PEG 20 %)	Dans PEG 20 % : M : 94,4 F : 87,9 M,F : 90,6
			100 (dans NaCl 0,9 %)	Dans NaCl 0,9 % : Détermination impossible en raison de l'absence de décès.
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	Non déterminée
Chbi: Beagle	1M, 1F	Intraveineuse	0,001, 0,003, 0,005, 0,01	Non déterminée

Les symptômes cliniques observés à la suite de l'administration aiguë chez le rat et la souris comprennent l'ataxie, des convulsions, la dyspnée, la tachypnée, une diminution de la mobilité, une augmentation de la nervosité ou une hyperactivité. Chez le chien, l'administration par voies orale et intraveineuse a provoqué des vomissements fréquents et prolongés.

## Toxicité chronique

Les effets de l'administration prolongée de pramipexole ont été évalués chez le rat, le mini-cochon et le singe. Le tableau V présente les résultats des études définitives.

**Tableau V — Résumé des études sur la toxicité chronique du pramipexole.**

Souche animale	Groupe initial	Voie d'administration	Doses (mg/kg/jour)	Durée (semaines)	Résultats
Rat Ctrl : (WI) BR	Témoins : 20M, 20F 25 mg/kg : 20M, 20F Autres groupes : 10M, 10F	Orale (gavage, dans du soluté physiologique salin)	0, 0,5, 4, 25	13 semaines + 8 semaines de suivi pour les groupe témoin et 25 mg/kg	3F du groupe témoin sont décédées sans qu'on s'y attende. 1M, 1F à 4 mg/kg. 1M, 1F à 25 mg/kg. 1F moribonde à 0,5 mg/kg. L'incidence et la distribution des décès non planifiés n'avaient pas de rapport avec la dose ou le traitement. Les signes comprenaient une légère sédation à 0,5 mg/kg chez les M et une ↑ de l'activité spontanée dans tous les autres groupes de traitement. 4 mg/kg : M : diminution du gain pondéral et ↑ de la consommation d'eau. F : ↑ de la consommation de nourriture, ↓ du cholestérol sanguin, ↑ du poids des ovaires, ↓ du poids de la rate, diagnostic histologique d'↑ de la taille du corps jaune et déplétion lipidique dans le cortex surrénalien. Toutes les modifications observées à 4 mg/kg ont également été notées à 25 mg/kg. En outre, une ↑ de la consommation d'eau a été notée chez les M, ainsi qu'une ↑ correspondante de la production d'urine. Également, légère ↑ relative réversible des granulocytes avec une ↑ correspondante des lymphocytes chez les femelles

					<p>(semaine 13); ↓ du cholestérol, des triglycérides et des phospholipides sériques chez les M&amp;F et ↓ des acides gras sériques chez les M. Les F présentaient également une ↓ du poids du thymus et une rétention liquidienne utérine a été notée. Absence d'effet oculotoxique et de modification des analyses d'urine attribuables au traitement.</p> <p>Toutes les modifications induites par le médicament étaient retournées à la normale à la fin de la période de récupération de 8 semaines. La DSEO observée chez le rat dans cette étude est de 0,5 mg/kg/jour.</p>
Rat Chbb : THOM	20M, 20F	Orale (régime alimentaire)	0, 0,5, 3, 15	52	<p>On a observé 6 décès intercurrents (2F témoins, 2M à 0,5 mg/kg et 2M, 1F à 15 mg/kg) et 2 moribonds ont été sacrifiés (1M témoin et 1M à 15 mg/kg). Les 3 animaux ayant reçu la dose élevée sont décédés au cours du prélèvement sanguin ou après.</p> <p>Aucune modification toxique n'a été notée à 0,5 mg/kg. Les effets pharmacologiques comprenaient une ↑ de l'activité diurne et de l'activité nocturne, en particulier chez les F. Une ↑ de la consommation de nourriture accompagnée d'une ↓ du gain pondéral a été observée chez les F, de même qu'une légère ↓ du cholestérol et des triglycérides sériques, ainsi qu'une légère ↑ du poids des ovaires et une granulocytose relative (ces deux derniers effets n'ayant jamais été accompagnés de modifications histopathologiques</p>

					<p>pertinentes).</p> <p>Les mêmes manifestations ont été observées à 3 mg/kg, mais elles étaient plus prononcées. Consommation de nourriture accrue, ↓ du gain pondéral, légère ↓ des triglycérides ont également été observées chez les M. Chez les F, on a enregistré une légère thrombocytopénie ainsi qu'une légère ↑ de la GPT, de la GOT, de l'AP et de l'urée sériques. Le poids des ovaires a augmenté considérablement, témoin de l'hypertrophie du corps jaune observée sur les coupes histologiques de 18 animaux sur 20, et dont l'ampleur allait de légère à modérée. Une ↓ significative du poids absolu du thymus et une ↑ non significative du poids des surrénales sans altération histologique ont été observées, mais chez les F seulement. Une transformation de la glande mammaire est survenue, en concomitance avec la prolifération de l'épithélium glandulaire chez les F ayant reçu les doses intermédiaire et élevée, passant d'une morphologie tubulo-alvéolaire typiquement féminine à une morphologie lobulo-alvéolaire typiquement masculine ou à une morphologie mixte, lobulo-alvéolaire/tubulo-alvéolaire. L'activité sécrétoire des glandes ayant subi cette transformation n'était pas percevable et cadrait avec les effets inhibiteurs du composé sur la prolactine. Ces modifications sont perçues comme le reflet d'un aspect physiologique du</p>
--	--	--	--	--	--

					<p>développement mammaire attribuable à un déséquilibre hormonal induit par les effets inhibiteurs du pramipexole sur la prolactine, combiné à la durée prolongée du traitement. Les glandes mammaires des M n'ont pas été affectées. Les manifestations observées à 3 mg/kg l'ont également été à 15 mg/kg, mais elles étaient plus prononcées. La seule exception concerne l'↑ de la consommation de nourriture chez les M, qui est demeurée comparable à celle chez les animaux du groupe témoin et du groupe ayant reçu la dose élevée. Les manifestations additionnelles observées chez les animaux ayant reçu la dose élevée comprennent un écoulement vaginal hémorragique et une ↑ significative du poids des surrénales chez les F. Aussi, ↓ significative du poids du foie (sans altération histologique) et dilatation/impaction de l'œsophage chez 2 M sur 20. Histologiquement, l'incidence de pyométrie était plus élevée chez les F ayant reçu la dose de 15 mg/kg/jour. Un diagnostic de déplétion des lipides et(ou) de présence de substances biréfringentes dans le cortex surrénalien a été posé chez quelques F ayant reçu la dose de 15 mg/kg/jour. L'examen pharmacologique à long terme a permis d'établir une ↑ de l'activité spontanée chez tous les animaux traités (↑ particulièrement marquée à 3 et 15 mg/kg) ainsi qu'une ↑ de l'activité nocturne à 15 mg/kg. La variation des concentrations plasmatiques</p>
--	--	--	--	--	--

					<p>moyennes de pramipexole atteignait deux ordres de grandeur. Dépendante de la dose, l'↑ des concentrations plasmatiques était plus abrupte chez les M que chez les F. En dépit du fait que les signes associés au médicament étaient plus marqués chez les F, les concentrations plasmatiques mesurées après 26 et 52 semaines chez les animaux qui recevaient 15 mg/kg/jour étaient plus élevées chez les M que chez les F.</p> <p>La majorité des manifestations étaient reliées à la dose dans l'intervalle 0,5 – 15 mg/kg et cadraient avec les propriétés pharmacologiques des agonistes dopaminergiques. La DSEO observée dans les conditions de cette étude s'établissait à 0,5 mg/kg/jour.</p>
Rat Chbb : THOM	10M, 10F	Intraveineuse	0, 0,2, 1, 10	5	<p>On a observé 7 décès intercurrents (3M et 1F à 0,2 mg/kg et 1M et 2F à 10 mg/kg) mais aucun n'a été attribué au traitement par le pramipexole.</p> <p>Aucune différence reliée au traitement n'a été observée relativement à l'incidence des manifestations cliniques, des effets ophtalmologiques, des paramètres hématologiques ou des analyses d'urine.</p> <p>La mesure de l'activité spontanée après 3 semaines a permis de constater une ↑ d'une durée de 4 à 6 heures chez les rats sous doses faible et intermédiaire, et de 12 à 15 heures chez les rats sous dose élevée. Une ↓ de la consommation de nourriture a eu lieu au cours de la première semaine de l'étude chez les rats recevant 10 mg/kg. Les</p>

					<p>animaux sous traitement avaient tendance à consommer davantage de nourriture. La consommation d'eau a augmenté à 10 mg/kg. Le poids de la rate était plus faible chez les M, les valeurs relatives et absolues atteignant le seuil de signification statistique uniquement chez les animaux recevant 1 mg/kg. Le poids et la taille des ovaires des femelles recevant 10 mg/kg ont augmenté et le poids du thymus a diminué. Aucune modification histopathologique associée au traitement n'a été observée. Une légère ↓ des taux de cholestérol a été observée chez les F recevant 10 mg/kg, tandis que chez les M recevant la même dose, on a plutôt observé une ↓ des triglycérides et du potassium, et une légère ↑ des chlorures. La DSEO observée dans les conditions de cette étude s'établissait à environ 1 mg/kg/jour.</p>
Mini-cochon Troll	3M, 3F 6M, 6F dans le groupe sous 5 mg/kg	Orale (régime alimentaire)	0, 0,3, 1, 5	13 + 8 semaines d'observation (suivi)	<p>Aucun décès non planifié n'a été observé dans cette étude. Une légère ataxie, des tremblements, de l'hyperactivité et une horripilation ont été observés dans tous les groupes traités. Les modifications comportementales notées 1 heure après l'administration de 0,3 mg/kg ou plus ont été considérées comme étant un effet pharmacodynamique, lequel, observé régulièrement au cours des premières semaines du traitement, s'est amoindri au bout de 2 à 4 semaines. L'apparition de ces signes était indépendante de la dose. Les animaux traités</p>

					<p>ont cessé de prendre du poids jusqu'à la 9<sup>e</sup> semaine de l'étude. Bien que les mini-cochons traités aient consommé la même quantité de nourriture que les animaux témoins, leur gain pondéral était nettement inférieur. Il n'est pas sûr que ce phénomène puisse s'expliquer uniquement par l'hyperactivité et l'augmentation de la mobilité induites par le médicament, car aucun gain pondéral vraiment net n'a été observé chez les femelles du groupe de rétablissement une fois que le traitement eut pris fin. L'importante atrophie du tissu adipeux du sillon auriculo-ventriculaire et des cellules adipeuses de la moelle osseuse observée à l'autopsie et lors des examens histopathologiques chez les truies et chez un mâle est caractéristique d'un piètre état nutritionnel. Exception faite d'une légère ↑ de la numération des réticulocytes notée la 2<sup>e</sup> semaine chez les animaux ayant reçu 5 mg/kg, aucune autre modification histopathologique ou associée au traitement n'a été observée. Une diminution de la fréquence cardiaque a été observée à l'ÉCG (semaines 2, 6 et 12) 1 à 3 heures après l'ingestion du pramipexole. Par rapport aux valeurs initiales d'avant traitement, la fréquence a diminué de 16 % à 35 % chez les animaux ayant reçu 0,3 mg/kg, de 17 % à 32 % chez ceux ayant reçu 1 mg/kg et de 12 % à 33 % chez ceux ayant reçu 5 mg/kg. Ces modifications ont été</p>
--	--	--	--	--	--

					<p>considérées comme étant un effet pharmacodynamique du composé. Une <math>\uparrow</math> de l'activité locomotrice d'une durée de plusieurs heures causée par le pramipexole a été observée dans tous les groupes les semaines 4, 8, 10 et 11.</p> <p>L'examen pharmacologique à long terme (tension artérielle et fréquence cardiaque) des animaux des groupes supplémentaires ayant reçu 0,3 mg/kg (semaines 1, 5 et 11) a permis de constater une <math>\downarrow</math> de la tension artérielle systolique et diastolique.</p> <p>Aucune DSEO n'a été établie dans les conditions de cette étude.</p>
--	--	--	--	--	--

Un retard du développement sexuel (séparation du prépuce et ouverture du vagin) a été observé chez le rat. La pertinence de cette observation chez l'humain n'est pas connue.

## ÉTUDES SUR LE POUVOIR CARCINOGENÈNE

### Souris

Pendant 2 ans, du pramipexole a été administré par voie alimentaire à des souris Chbb:NMRI (50 animaux/sexe/groupe) à raison de 0,3, 2 ou 10 mg/kg/jour. Deux groupes témoins n'ont reçu que de la nourriture en poudre.

Les concentrations plasmatiques de pramipexole ont augmenté de manière presque linéaire avec la dose, ou de façon légèrement plus abrupte. En moyenne, les concentrations plasmatiques étaient plus élevées chez les femelles que chez les mâles.

Aucun effet clinique distinct associé au médicament n'a été observé chez les animaux recevant 0,3 mg/kg/jour, bien que ceux-ci eussent tendance à consommer moins de nourriture que les animaux des groupes témoins. Une diminution du poids et une tendance à consommer plus de nourriture et d'eau ont été observées dans les groupes recevant 2 et 10 mg/kg. Une augmentation de l'activité spontanée a été notée chez les femelles recevant 2 mg/kg, ainsi que chez les animaux des deux sexes du groupe sous 10 mg/kg.

Les modifications non néoplasiques suivantes ont été observées : augmentation de l'incidence de lésions prolifératives fibro-osseuses fémorales chez les femelles traitées et diminution de l'incidence de l'atrophie des tubes séminifères du testicule chez les mâles traités. Une augmentation de l'hématopoïèse a été notée dans la moelle osseuse fémorale des femelles ayant reçu 2 ou 10 mg/kg.

Exception faite d'une diminution non significative des adénomes hépatocellulaires chez les mâles de tous les groupes traités et d'une diminution statistiquement significative des adénomes corticosurrénaux à la dose de 10 mg/kg chez les mâles et des lymphomes malins chez les femelles ayant reçu 2 ou 10 mg/kg, l'incidence des transformations néoplasiques était semblable chez les animaux traités et chez ceux des groupes témoins.

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

### Rat

Pendant 2 ans, du pramipexole a été administré par voie alimentaire à des rats Chbb:THOM (50 animaux/sexe/groupe) à raison de 0,3, 2 ou 8 mg/kg/jour. Deux groupes témoins n'ont reçu que l'excipient (aliments en poudre).

Les concentrations plasmatiques ont augmenté de manière presque proportionnelle à la dose.

L'incidence de mortalité (décès non planifiés et sacrifices) était semblable dans les groupes traités et les deux groupes témoins.

Une augmentation de l'activité spontanée a été observée chez les femelles recevant 8 mg/kg. Une diminution dose-dépendante tantôt légère, tantôt marquée du gain pondéral a été observée dans tous les groupes de traitement, en particulier chez les femelles. La consommation de nourriture accusait une légère diminution chez les mâles de tous les groupes traités, tandis que chez les femelles des groupes à 2 et 8 mg/kg, on a plutôt observé une augmentation modérée.

Une augmentation de l'incidence des transformations non néoplasiques suivantes a été observée : hyperplasie des cellules de Leydig à 2 et à 8 mg/kg chez les mâles, corps jaune de grande taille et proéminent chez les femelles ayant reçu 8 mg/kg, lésions inflammatoires suppurées chroniques et hémorragie utérine chez les femelles des groupes à 2 et à 8 mg/kg, modification de la structure normale du parenchyme de la glande mammaire chez les femelles des groupes à 2 et à 8 mg/kg, dégénérescence rétinienne chez les mâles et les femelles à 2 et à 8 mg/kg, modification minimale ou légèrement diffuse de la composition lipidique des hépatocytes chez les femelles ayant reçu 2 ou 8 mg/kg. Une diminution, associée au traitement, de l'incidence d'hyperplasie médullaire focale/multifocale des surrénales a été observée chez les femelles des groupes à 2 et à 8 mg/kg, de même que des modifications kystiques de la glande mammaire.

Une hausse statistiquement significative de l'incidence d'adénomes à cellules de Leydig a été notée chez les mâles des groupes à 2 et à 8 mg/kg. Les néoplasmes suivants ont accusé une diminution significative chez les rats des groupes à 2 et à 8 mg/kg : néoplasie de la glande mammaire chez les femelles, adénomes hypophysaires chez les deux sexes, nombre total de néoplasmes primitifs chez les femelles. De plus, une diminution de l'incidence de néoplasmes bénins de la médullosurrénale a été notée chez les rats des groupes à 0,3, 2 et 8 mg/kg/jour.

Bien qu'une dégénérescence rétinienne ait été observée chez les rats albinos ayant reçu 2 ou 8 mg/kg/jour, pareil effet n'a pas été noté chez ceux à qui l'on a administré 0,3 mg/kg/jour. De même, aucun cas de dégénérescence rétinienne n'a été observé à 0,3, 2 ou 10 mg/kg/jour dans l'étude sur le pouvoir carcinogène menée pendant deux ans chez la souris, non plus qu'aux doses 0,5, 3 ou 15 mg/kg/jour administrées par voie alimentaire pendant 1 an dans l'étude menée chez le rat et ni dans aucune autre étude chez d'autres animaux. Dans plusieurs études expérimentales, l'administration de pramipexole à des rats albinos a clairement réduit le taux de renouvellement des disques des photorécepteurs, ce qui laisse croire à une perturbation de l'état d'équilibre nécessaire au maintien de l'intégrité de la membrane de ces cellules. Cet effet a été associé à une augmentation de la sensibilité de la rétine des rats albinos aux effets dommageables de la lumière. Au contraire, l'exposition de rats non albinos à des doses identiques de pramipexole et à une illumination de même intensité ou d'intensité supérieure n'a entraîné aucune dégénérescence de quelque partie de la rétine que ce soit.

En conclusion, mise à part une légère diminution du gain pondéral, aucun effet indésirable associé au médicament ni lésion hyperplasique ou néoplasique n'ont été observés à la dose de 0,3 mg/kg/jour dans les conditions de cette étude, ce qui fait de cette dose la DSEO.

### **Études sur le pouvoir mutagène**

L'absence de pouvoir mutagène ou clastogène du pramipexole a été mise en évidence dans une batterie de tests standard *in vitro* et *in vivo*.

## REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

### Reproduction et fécondité générale

Des groupes de 24 rates et 24 rats Chbb:THOM ont reçu du pramipexole administré dans de l'eau distillée à des doses de 0 (excipient), 0,1, 0,5 ou 2,5 mg/kg/jour. Les mâles ont été traités pendant 10 semaines avant l'accouplement et tout au long de la période de copulation. Les femelles ont reçu le traitement 2 semaines avant l'accouplement, pendant l'accouplement et enfin durant la gestation et l'allaitement.

Aucun effet relié au traitement n'a été observé chez les adultes du groupe de traitement à 0,1 mg/kg/jour. De plus, aucun effet associé au traitement n'a été noté chez la descendance de ce groupe.

Les rats du groupe ayant reçu 0,5 mg/kg/jour (en particulier les femelles) ont présenté des signes cliniques de stimulation du SNC (agitation et course constante pendant 6 à 7 heures). Consommation de nourriture, poids corporel, accouplement et grossesse n'ont cependant pas été affectés. La dose de 2,5 mg/kg/jour a causé une agitation tantôt modérée et parfois vive chez les adultes, associée à un retard temporaire du gain pondéral et de la consommation de nourriture. Les irrégularités du cycle œstral et l'intense agitation associées au pramipexole et observées pendant le traitement dans le groupe recevant 2,5 mg/kg/jour peuvent être reliées à l'allongement de la période d'accouplement et au pourcentage élevé (61 %) de femelles qui ne sont pas devenues enceintes dans ce groupe. Ce pourcentage élevé de femelles non gravides peut avoir été la conséquence d'une inhibition de la sécrétion de la prolactine causée par le pramipexole, car cette hormone est essentielle à l'implantation et au maintien de la fonction du corps jaune.

Les paramètres intéressant la portée du groupe à 0,5 mg/kg ayant subi une césarienne n'ont pas varié, mais dans le groupe ayant accouché naturellement, un retard de croissance a été observé chez les petits. Bien qu'il n'ait pas été possible d'évaluer ces paramètres dans le groupe de césarienne à 2,5 mg/kg (une seule femelle ayant engendré une portée vivante), les quelques rejetons du groupe à 2,5 mg/kg ayant accouché naturellement présentaient un plus faible poids à la naissance que ceux du groupe à 0,5 mg/kg, et leur gain pondéral durant l'élevage était encore plus faible. Un léger retard de l'ouverture des yeux a été constaté dans les deux groupes. On estime que les effets observés chez les rejetons des rates ayant reçu 0,5 et 2,5 mg/kg/jour ont été causés par la toxicité du produit pour les mères.

Dans les conditions de cette étude, la dose de pramipexole toxique pour les mères s'élevait à 0,5 mg/kg/jour ou plus. Aucun signe d'altération de la fécondité n'a été observé chez les mâles. Aucun effet tératogène n'a été noté. Exception faite d'un retard de croissance et d'un retard de l'ouverture des yeux chez les descendants des mères ayant reçu la dose intermédiaire ou la dose élevée, les tests de fécondité sur la génération F1 n'ont révélé aucune anomalie. La DSEO maximale était de 0,1 mg/kg/jour.

En raison du faible taux de conception chez les rats du groupe à 2,5 mg/kg/jour de l'étude ci-dessus, une seconde étude, de segment I, a été menée, dans laquelle du pramipexole dans de l'eau

distillée a été administré par voie orale en doses de 0 (excipient) ou 2,5 mg/kg/jour à des groupes de 24 rats mâles au moins 9 semaines avant ainsi que durant l'accouplement, et à des groupes de 24 rats femelles avant et pendant l'accouplement, de même que durant la gestation. Les groupes se répartissaient comme suit : Groupe 0 (excipient) : administration d'eau distillée aux mâles et aux femelles; Groupe 1 (témoins positifs) : administration de 2,5 mg/kg/jour de pramipexole aux mâles et aux femelles; Groupe 2 : administration de 2,5 mg/kg/jour de pramipexole aux mâles, les femelles recevant de l'eau distillée; Groupe 3 : administration de 2,5 mg/kg/jour de pramipexole aux femelles, les mâles recevant de l'eau distillée.

De légers effets toxiques ont été notés chez les animaux traités (diminution temporaire du gain pondéral chez les mâles, perte de poids chez les femelles au début de l'étude, accompagnée d'une diminution de la consommation de nourriture suivie d'une surconsommation compensatoire). Les animaux des deux sexes ont réagi au traitement par une agitation modérée à intense qui a duré 8 heures ou plus après l'administration.

Bien que tous les couples, traités ou non, se soient accouplés comme prévu, le nombre et le pourcentage de femelles gravides étaient beaucoup plus faibles chez les rates ayant été traitées, peu importe si leur partenaire mâle l'avait lui-même été ou non. Le cycle œstral d'environ 50 % des femelles a été prolongé. L'examen des ovaires prélevés chez les femelles des groupes 1 et 3 a révélé, au microscope optique, une augmentation du nombre de corps jaunes de 75 % et 62,5 % respectivement. Une légère diminution du nombre de follicules de De Graaf (montrant tous les stades de la maturation) a été notée. Une diminution significative ( $p < 0,001$ ) des taux de prolactine a été observée chez tous les mâles traités et chez 8 femelles sur 10 ayant reçu 2,5 mg/kg/jour. La prolongation du cycle œstral, l'inhibition de l'implantation et l'augmentation du nombre de corps jaunes ont été considérées comme étant une conséquence de la réduction marquée des taux de prolactine. Aucun signe d'embryotoxicité, de fœtotoxicité ou de tératogénicité n'a été observé.

Des échantillons plasmatiques prélevés deux heures après l'administration de la dernière dose révèlent que les concentrations de pramipexole se situaient autour de 93 à 236 ng/mL chez les femelles et de 134 ng/mL chez les mâles.

En conclusion, dans les conditions de cette étude, la diminution de la fécondité chez les femelles est clairement associée au traitement de celles-ci par le pramipexole, et non au traitement des mâles.

### **Tératogénicité**

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

Une stimulation du SNC associée au traitement et une diminution dose-dépendante de la consommation de nourriture ont été observées aux doses de 0,5 et 1,5 mg/kg/jour. Une résorption précoce de l'entière portée a été observée chez la majorité (environ 78 %) des mères ayant reçu la dose élevée (1,5 mg/kg/jour). Tous les survivants se sont développés normalement. L'embryotoxicité (résorptions) observée dans le groupe à dose élevée a été associée aux effets pharmacodynamiques prédominants du produit sur le SNC (agitation et augmentation de l'activité spontanée) des mères. Bien que la dose de 0,5 mg/kg/jour ait également produit des symptômes

intéressant le SNC chez les mères, aucun signe d'embryotoxicité ou de fœtotoxicité n'a été noté chez les petits. Aucun pouvoir tératogène n'a été observé jusqu'à concurrence de 1,5 mg/kg/jour inclusivement.

Dans les conditions de cette étude, les DSEO sont les suivantes : toxicité maternelle : 0,1 mg/kg/jour; embryotoxicité/fœtotoxicité : 0,5 mg/kg/jour; pouvoir tératogène : 1,5 mg/kg/jour.

Des groupes de 18 lapines Chbb:HM accouplées ont reçu du pramipexole dans de l'eau distillée à des doses de 0 (excipient), 0,1, 1 ou 10 mg/kg/jour administrées par voie orale du 6<sup>e</sup> au 18<sup>e</sup> jour de la gestation. Les petits sont venus au monde par césarienne après 29 jours.

Une excitation réversible et une agitation après 3 ou 4 jours de traitement ont été observées à la dose de 10 mg/kg/jour. Une toxicité maternelle a également été notée à la dose de 10 mg/kg/jour (perte de poids temporaire ou gain pondéral retardé dépendants de la dose, 1 décès intercurrent après la troisième dose de 10 mg/kg, probablement dû à un collapsus cardiovasculaire rappelant le choc). Aucun signe d'embryotoxicité, de fœtotoxicité ou de tératogénicité n'a été observé.

Dans les conditions de cette étude, les DSEO sont les suivantes : toxicité maternelle : 1 mg/kg/jour; embryotoxicité/fœtotoxicité/pouvoir tératogène : 10 mg/kg/jour.

### **Toxicité périnatale et toxicité postnatale**

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

La dose faible (0,1 mg/kg/jour) a été bien tolérée. Les doses de 0,5 et 1,5 mg/kg/jour ont causé une agitation et une hyperactivité considérables, en particulier chez les femelles allaitantes. Une légère toxicité maternelle (diminution de la consommation de nourriture) a été constatée dans le groupe sous 1,5 mg/kg/jour. Aucun effet sur la durée de la grossesse n'a été observé, quelle que fût la dose administrée.

Au cours de 3 semaines qu'a duré la phase d'élevage et durant laquelle les mères ayant reçu 0,5 ou 1,5 mg/kg/jour étaient grandement agitées, le gain pondéral de leur rejeton était plus faible que celui des nouveau-nés des mères du groupe témoin, ce qui était peut-être dû au fait que les rejetons avaient moins l'occasion de téter. Aucune hausse de la mortalité infantile ni fœtotoxicité n'ont cependant été observées.

Le comportement physiologique des nouveau-nés durant la période d'élevage et le fait qu'il y avait peu de différence entre les groupes à 0,5 et à 1,5 mg/kg/jour eu égard au comportement et au développement indique qu'en dépit de l'agitation intense des mères, la grande majorité de leurs rejetons se sont développés normalement. Seul le poids corporel, plus faible (de manière dépendante de la dose) que dans le groupe témoin, ne s'était toujours pas rétabli une fois les rejetons arrivés à maturité sexuelle. Bien que le poids des femelles F1 fût inférieur à celui des autres, cela n'a entraîné aucun effet biologiquement pertinent sur l'accouplement et la gestation.

Dans les conditions de cette étude, la DSEO correspondant à la toxicité maternelle et au développement foetal est de 0,1 mg/kg/jour.

### **Tolérance locale**

L'administration d'une dose unique de 100 mg de pramipexole ou de doses répétées de 0,05 % et de 0,5 % pendant trois jours n'a pas causé d'irritation oculaire chez le lapin. L'administration de doses de 0,00625 % à 0,5 % pendant 4 semaines chez le lapin a causé une augmentation légère à modérée de la sécrétion conjonctivale ainsi qu'un léger érythème isolé. Aucune relation entre la concentration et l'effet n'a été observée et les autres manifestations étaient entièrement réversibles. Aucune altération histopathologique associée au traitement ni réaction systémique reliée à la dose n'ont été observées.

L'application sous pansement occlusif ou semi-occlusif d'une dose unique de 0,5 g de pramipexole sur la peau intacte de lapins mâles n'a causé aucune irritation. L'application de doses répétées de 0,1 g sous pansement occlusif pendant 24 heures 5 jours de suite sur la peau de lapins mâles n'a pas causé d'irritation de la peau intacte mais a produit une irritation réversible de la peau abrasée.

L'administration d'une solution de pramipexole injectable à 0,1 % par voie paraveineuse dans la veine jugulaire a été conditionnellement bien tolérée chez le rat. L'administration d'injections intraveineuses uniques d'une solution de pramipexole à 0,1 % dans la veine marginale de l'oreille du lapin a également été bien tolérée. L'administration d'injections intra-artérielles uniques de pramipexole dans l'artère centrale de l'oreille du lapin a été bien tolérée.

Une épreuve de sensibilisation cutanée (test de maximalisation) menée chez le cochon d'Inde avec du pramipexole libre a entraîné un léger pouvoir sensibilisant, basé sur un taux de sensibilisation de 25 % (première provocation), puis de 20 % (provocation subséquente). Une épreuve de sensibilisation cutanée (test de Beuhler modifié) menée chez le cochon d'Inde avec du pramipexole libre appliqué sous forme de timbre transdermique à application percutanée contrôlée n'a révélé aucun potentiel de sensibilisation du composé.

L'incorporation d'une solution de pramipexole pour injection à 0,1 % dans du sang humain citraté fraîchement prélevé ne produit aucune hémolyse.

**RÉTINOPATHIE CHEZ LE RAT ALBINOS**  
(Voir la 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, Spiteller G. Metabolism of antiparkinson drugs. An example of competitive hydroxylation. *Arzneimittelforschung* 1979; 29(4):610-615. (R96-0702)

### Études cliniques :

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 coll. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 1990; 5:280-285
12. Frucht S, et coll. Falling asleep at the wheel: Motor vehicle mishaps in persons taking pramipexole and ropinirole. *Neurology* 1999; 52:1908-1910.

13. Frucht S, et coll. 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 coll. 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 coll. 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 Févr. 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 coll. 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. A Blinded, Single-Dose, Two-Way, Crossover Comparative Bioavailability Study of Two Formulations of Pramipexole Dihydrochloride Monohydrate 0.5mg Tablets in Healthy Subjects, Under Fasting Conditions. Étude terminée le 20 octobre 2003. Données internes de Teva Canada Limitée.
29. Monographie de Mirapex®, fabriqué par Boehringer Ingelheim (Canada) Ltée. Date de révision: 25 juillet 2017.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### PrTEVA-PRAMIPEXOLE

(comprimés de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TEVA-PRAMIPEXOLE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-PRAMIPEXOLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-PRAMIPEXOLE est utilisé pour le traitement de la maladie de Parkinson au stade précoce et avancé. TEVA-PRAMIPEXOLE permet de soulager les signes et 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, TEVA-PRAMIPEXOLE sera utilisé en association avec la lévodopa.

##### Les effets de ce médicament :

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

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Si vous êtes allergique à TEVA-PRAMIPEXOLE ou à tout autre ingrédient non médicamenteux que renferme ce produit (voir la liste ci-dessous). L'utilisation de TEVA-PRAMIPEXOLE chez les enfants de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Le dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, mannitol, polyvidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium et stéarylfumarate de sodium.

##### Les formes pharmaceutiques sont :

TEVA-PRAMIPEXOLE (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) est offert en flacons de 90 comprimés dans les teneurs suivantes : 0,25 mg, 0,5 mg, 1,0 mg et 1,5 mg.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

**Vous êtes prévenu de la possibilité d'un état de sommeil soudain et d'une forte envie de dormir pouvant se produire sans signe d'alarme avec la prise de TEVA-PRAMIPEXOLE. Vous devez éviter de conduire, de faire fonctionner de la machinerie et d'accomplir des activités exigeant de la vigilance, car vous vous exposez ou exposez d'autres personnes à des blessures graves ou à la mort. Cet état de sommeil soudain a été signalé également chez des patients recevant d'autres antiparkinsoniens appartenant à la même classe de médicaments.**

Certaines études ont révélé que les patients atteints de la maladie de Parkinson courent un plus grand risque que l'ensemble de la population de développer un mélanome (une sorte de cancer de la peau), bien qu'il ne soit pas clair si le risque accru est dû à la maladie de Parkinson elle-même ou aux médicaments utilisés pour traiter cette maladie. TEVA-PRAMIPEXOLE étant un médicament utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson, il serait souhaitable que les patients qui prennent ce médicament subissent périodiquement des examens de la peau.

Les patients et les personnes soignantes doivent savoir ce qui suit :

- Des comportements anormaux, tels que dépendance au jeu, augmentation de la libido, activité sexuelle excessive, magasinage compulsif et épisodes d'alimentation excessive ont été signalés. De tels changements de comportement ont également été signalés chez des patients recevant d'autres antiparkinsoniens appartenant à la même classe de médicaments.
- Il existe un risque de pensées ou de sentiments associés au suicide (penser à ou ressentir l'envie de se suicider) ou de passer à l'action (tentative de suicide ou suicide) chez les patients atteints de la maladie de Parkinson ou qui souffrent du syndrome des jambes sans repos. Ce risque pourrait toujours être présent même si les patients constatent une amélioration de leur état.

AVANT de prendre TEVA-PRAMIPEXOLE, mentionnez à votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- avez des troubles de santé, particulièrement au niveau des reins, ou avec votre tension artérielle;
- avez des problèmes inhabituels avec vos yeux ou votre vision;
- avez déjà pris TEVA-PRAMIPEXOLE et que votre état s'est détérioré;
- avez des allergies ou des réactions alimentaires ou médicamenteuses;
- êtes enceinte ou envisagez une grossesse;
- allaitez;
- prenez d'autres médicaments, y compris tout médicament vendu sans ordonnance;
- souffrez de troubles psychotiques;
- conduisez un véhicule ou effectuez des tâches dangereuses dans le cadre de votre travail.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

TEVA-PRAMIPEXOLE peut modifier l'effet de certains médicaments, et certains médicaments peuvent modifier l'effet de TEVA-PRAMIPEXOLE. Ne prenez aucun autre médicament, y compris ceux vendus sans ordonnance ou des produits à base de plantes médicinales, sauf si votre médecin en décide autrement. Informez tout médecin, dentiste et pharmacien que vous consultez que vous prenez TEVA-PRAMIPEXOLE.

Les médicaments qui peuvent interagir avec TEVA-PRAMIPEXOLE comprennent :

- la lévodopa/carbidopa (agents utilisés pour traiter la maladie de Parkinson). Les comprimés de dichlorhydrate de pramipexole peuvent accroître la fréquence des hallucinations;
- l'amantadine (agent utilisé pour traiter la maladie de Parkinson et des infections virales);
- les médicaments utilisés pour traiter les ulcères (tels que la cimétidine et la ranitidine);
- les médicaments utilisés pour traiter l'hypertension et la douleur thoracique (tels que le diltiazem et le vérapamil);
- le triamétérène (agent utilisé pour traiter la rétention de liquide chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque);
- la quinidine (agent utilisé pour traiter les troubles du rythme cardiaque);
- la quinine (agent utilisé pour traiter la malaria);
- les médicaments antipsychotiques (tels que les agonistes dopaminergiques par exemple, les phénothiazines, les butyrophénones, les thioxathines et le métoclopramide). TEVA-PRAMIPEXOLE peut aggraver vos symptômes psychotiques;
- Évitez de consommer de l'alcool ou de prendre d'autres sédatifs lorsque vous prenez TEVA-PRAMIPEXOLE.

Ne modifiez pas votre dose ou n'interrompez pas votre traitement par TEVA-PRAMIPEXOLE à moins que votre médecin en décide autrement.

TEVA-PRAMIPEXOLE peut-être pris entre les repas, mais si vous avez mal à l'estomac lorsque vous prenez les comprimés, prenez-les avec de la nourriture.

#### **Surdosage :**

En cas de surdosage présumé, communiquez immédiatement avec votre médecin, le centre antipoison de votre région, ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche, même si vous n'avez aucun symptôme.

Si vous prenez accidentellement plus de comprimés que prescrits, obtenez sans tarder des soins médicaux soit en communiquant avec votre médecin ou le centre antipoison de votre région, ou en vous rendant à l'hôpital le plus près de chez vous (ne conduisez pas votre voiture). Emportez avec vous le contenant étiqueté des comprimés TEVA-PRAMIPEXOLE qu'il soit vide ou non.

#### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, puis reprenez votre 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.

TEVA-PRAMIPEXOLE n'a été prescrit qu'à vous seul. Ne le donnez à personne d'autre même si celle-ci semble avoir le même trouble de santé que celui que vous avez.

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

#### **Dose habituelle chez l'adulte :**

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

TEVA-PRAMIPEXOLE doit être pris en doses égales, trois fois par jour, tel que prescrit par votre médecin. De 0,125 mg trois fois par jour au départ, la posologie doit être augmentée graduellement, à intervalles d'au moins 5 à 7 jours. Il est important que votre médecin augmente graduellement votre dose de TEVA-PRAMIPEXOLE afin d'éviter les effets secondaires et d'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. Assurez-vous de n'utiliser que la teneur de comprimés prescrite par votre médecin. La dose maximale de TEVA-PRAMIPEXOLE recommandée est de 4,5 mg par jour. On recommande d'administrer une dose plus faible en cas de maladie rénale.

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

### **PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

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. Il serait bon que vous discutiez avec votre médecin des risques et des bienfaits associés à l'utilisation de TEVA-PRAMIPEXOLE.

Si vous ressentez des effets inhabituels ou indésirables lorsque vous prenez TEVA-PRAMIPEXOLE, parlez-en à votre médecin. Il est important que votre médecin soit au courant des effets indésirables que vous ressentez, afin qu'il puisse déterminer la dose de TEVA-PRAMIPEXOLE qui vous convient.

- TEVA-PRAMIPEXOLE peut causer des effets indésirables tels que nausées, constipation, somnolence, étourdissements, rêves étranges, amnésie (perte de mémoire), fatigue, faiblesse musculaire, agitation, perte de poids (y compris diminution de l'appétit), prise de poids, hoquet, blessure accidentelle, confusion, élévation du taux de cholestérol, comportement agressif, pneumonie, comportement anormal (symptomatique d'un trouble du contrôle des impulsions et de compulsions), consommation excessive de nourriture, maux de tête,

hyperkinésie (hyperactivité inhabituelle), évanouissements, troubles de la vue (p. ex. vision double, vue brouillée, perte d'acuité visuelle), essoufflement, vomissements, insuffisance cardiaque et œdème périphérique (enflure des mains, des chevilles et des pieds).

- En règle générale, TEVA-PRAMIPEXOLE ne perturbe pas les activités de la vie quotidienne. Cependant, certains patients peuvent se sentir étourdis ou somnolents après avoir pris TEVA-PRAMIPEXOLE, en particulier au cours des premières semaines du traitement.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament téléphonez à votre médecin ou pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Dyskinésie (difficulté à effectuer des mouvements volontaires)		√	
	Hallucinations (impression de voir, d'entendre, de sentir, de goûter des choses qui ne sont pas réelles)		√	
	Insomnie (difficulté à s'endormir)		√	
	Abaissement de la tension artérielle et étourdissements lors d'un passage de la position assise ou couchée à la position debout. Vous pourriez avoir des malaises ou des étourdissements, vous évanouir ou transpirer.		√	
Peu fréquents	Changements comportementaux tels que dépendance au jeu, achats compulsifs, changement de la libido ou de l'activité sexuelle, augmentation de l'appétit		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Délire (croyance en des faits malgré l'existence de preuves indéniables de leur fausseté)		√	
Paranoïa (anxiété et inquiétude irréalistes et excessives)		√	
Endormissement soudain et forte envie de dormir		√	
Hypersensibilité (réaction allergique) se manifestant par des symptômes tels que peau rouge et enflée qui démange, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer, éruption cutanée ou fortes démangeaisons.			√

*Ne vous inquiétez pas trop au sujet de cette liste d'effets secondaires possibles, car il se peut que vous n'en éprouviez aucun. Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez des effets indésirables inhabituels pendant votre traitement par TEVA-PRAMIPEXOLE, informez-en immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Gardez ce médicament à l'abri de la lumière et de l'humidité. Les comprimés TEVA-PRAMIPEXOLE peuvent changer de couleur lorsqu'ils sont exposés à la lumière.
- Conservez TEVA-PRAMIPEXOLE à la température ambiante (15 °C à 25 °C) dans son contenant original.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette.
- Rangez ce médicament hors de la portée des enfants.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

M1B 2K9

Canada

[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : 20 septembre 2017