

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### Pr **APO-PRAMIPEXOLE**

(Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté)  
Norme Apotex

Comprimés de 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1,0 mg et de 1,5 mg

Antiparkinsonien / Agoniste dopaminergique

**APOTEX INC.**  
**150 Signet Drive**  
**Toronto, Ontario**  
**M9L 1T9**

**Date de Révision :**  
**15 mars 2021**

**Numéro De Contrôle : 243770**

## Table des matières

<b>PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	12
SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS .....	17
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	23
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	25
MALADIE DE PARKINSON .....	25
SURDOSE .....	29
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	29
RANGEMENT ET STABILITÉ.....	33
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	33
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	34
 <b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	 <b>35</b>
INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....	35
ESSAIS CLINIQUES .....	36
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	41
TOXICOLOGIE.....	44
ÉTUDES DE CANCÉROGENÈSE.....	53
REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE .....	54
RÉFÉRENCES.....	59
 <b>PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS.....</b>	 <b>63</b>

**Pr APO-PRAMIPEXOLE**  
**Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté**  
**Norme Apotex**

**PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

**SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme /teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés de 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1,0 mg et 1,5 mg	amidon (maïs), la cellulose microcristalline et stéarate de magnésium

**INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

**Adulte**

s

APO-PRAMIPEXOLE (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) est indiqué pour

:

- le traitement des signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. APO-PRAMIPEXOLE peut être utilisé à la fois lors du stade précoce de la maladie, sans lévodopa, et à titre d'appoint à la lévodopa.
- le traitement symptomatique du syndrome des jambes sans repos idiopathique modéré à grave. L'efficacité d'APO-PRAMIPEXOLE administré pendant plus de 12 semaines n'a pas été évaluée de façon systématique dans le cadre d'études contrôlées portant sur le syndrome des jambes sans repos. Le médecin qui décide de prescrire APO-PRAMIPEXOLE pour une période prolongée devrait réévaluer périodiquement chaque patient afin d'en déterminer l'utilité à long terme.

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

**Enfants :** L'innocuité et l'efficacité d'APO-PRAMIPEXOLE chez les enfants de moins de 18 ans n'ayant pas été établies, son utilisation n'est pas recommandée dans ce contexte.

## CONTRE-INDICATIONS

APO-PRAMIPEXOLE (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue au pramipexole ou aux excipients du médicament (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

#### Endormissement subit

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

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

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

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

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

Les avertissements et précautions suivants sont classés par ordre alphabétique.

#### **Cancérogénèse et mutagénèse**

Voir les données animales dans la PARTIE II : TOXICOLOGIE.

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

On a observé des adénomes des cellules interstitielles du testicule chez le rat : 13 rats sur 50 du groupe témoin A, 9/60 du groupe témoin B, 17/50 du groupe sous 0,3 mg/kg/jour, 22/50 du groupe sous 2 mg/kg/jour, et 22/50 du groupe sous 8 mg/kg/jour. L'hyperplasie des cellules interstitielles et l'augmentation d'incidence des adénomes ont été attribuées à une diminution de la prolactinémie sous pramipexole, diminuant l'expression des récepteurs de l'hormone lutéinisante (LH) des cellules interstitielles des testicules et causant une augmentation compensatoire de la sécrétion de LH par l'hypophyse. Les mécanismes endocriniens relatifs aux rats ne s'appliquent pas aux humains.

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

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

## **Appareil cardiovasculaire**

### Hypotension orthostatique

Il faut faire preuve de prudence dans les cas de maladie cardiovasculaire grave. Les agonistes dopaminergiques semblent entraver la régulation systémique de la tension artérielle, entraînant ainsi une hypotension posturale (orthostatique), surtout durant la phase de dose ascendante. Une hypotension posturale (orthostatique) a été observée chez les patients traités par APO-PRAMIPEXOLE (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté). Par conséquent, il faut exercer une étroite surveillance afin de détecter tout signe et symptôme d'hypotension orthostatique, surtout durant la phase de dose ascendante (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**) et les patients devraient être avisés de ce risque (voir **RENSEIGNEMENTS AU CONSOMMATEUR**).

Lors d'études cliniques sur APO-PRAMIPEXOLE, toutefois, et malgré des effets orthostatiques évidents chez des volontaires sains, l'incidence signalée d'hypotension orthostatique cliniquement significative n'était pas plus élevée chez les sujets ayant reçu APO-PRAMIPEXOLE que chez ceux ayant reçu le placebo. Ce résultat est nettement imprévu étant donné l'expérience antérieure avec les risques associés au traitement par agoniste dopaminergique. Bien que ce résultat puisse refléter une propriété unique d'APO-PRAMIPEXOLE, il peut également s'expliquer par les conditions spécifiques de l'étude et par la nature de la population recrutée dans les études cliniques. La dose administrée aux patients était ajustée minutieusement et les patients souffrant de maladie cardiovasculaire active ou

d'hypotension orthostatique significative à l'évaluation initiale étaient exclus.

## **Tissu conjonctif**

### Complications fibreuses

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

Bien qu'on estime que ces manifestations indésirables soient associées à la structure ergoline de ces composés, on ne sait pas si d'autres agonistes dopaminergiques non dérivés de l'ergot peuvent causer ces manifestations.

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

### **Accoutumance/Tolérance**

Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté n'a pas été systématiquement étudié chez les animaux ni chez les humains pour déterminer son risque d'abus, de tolérance ou d'accoutumance physique. Toutefois, chez un modèle de rat recevant de la cocaïne par auto-administration, Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté a eu un effet peu marqué ou inexistant.

## **Neurologique**

### Intensification et rebond du syndrome des jambes sans repos

Les rapports disponibles dans la documentation médicale indiquent que le traitement du syndrome des jambes sans repos à l'aide de médicaments dopaminergiques peut causer une intensification. Une intensification réfère à l'apparition des symptômes plus tôt en soirée (ou même en après-midi), à une accentuation et à une propagation des symptômes aux autres extrémités. Les rapports spontanés d'intensification étaient peu courants dans le cadre du programme d'études sur le syndrome des jambes sans repos.

La fréquence de l'intensification et/ou rebond suivant l'utilisation prolongée Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et la prise en charge appropriée de ces manifestations n'ont pas été évaluées dans les études cliniques contrôlées. Ce phénomène d'intensification a fait l'objet d'une évaluation spécifique dans le cadre d'une étude clinique contrôlée menée pendant 26 semaines auprès de patients n'ayant eu aucun antécédent d'intensification durant des traitements antérieurs du syndrome des jambes sans repos. La proportion de patients ayant répondu aux

critères d'intensification était de 18 patients sur les 152 ayant été traités par pramipexole (11,8 %), et de 14 patients sur les 149 ayant reçu le placebo (9,4 %). Cependant, ces résultats semblent indiquer que la durée du suivi n'était pas suffisante. L'incidence d'intensification dans le groupe pramipexole a augmenté avec le temps, avec le tiers des événements observés à la dernière visite de l'étude, tandis que l'incidence d'intensification dans le groupe placebo a diminué avec le temps, avec le tiers environ des événements diagnostiqués à la première visite, au moment de l'évaluation de l'intensification. On ne sait pas si les événements observés dans le groupe placebo étaient de la même nature que les événements observés dans le groupe pramipexole. Les conséquences du phénomène d'intensification après l'arrêt du traitement (pramipexole ou placebo) ou une modification de la dose n'ont pas été évaluées dans cette étude. Étant donné les limites du plan de l'étude, il est impossible de tirer des conclusions définitives sur les différences entre le pramipexole et le placebo relativement à la fréquence et la gestion du phénomène d'intensification. Le traitement du syndrome des jambes sans repos au moyen de médicaments dopaminergiques peut causer une aggravation des symptômes tôt le matin, ce qu'on appelle un rebond. Un rebond des symptômes du syndrome des jambes sans repos a également été observé comme à la fin du traitement, c'est-à-dire aggravation des symptômes après l'arrêt du traitement à une intensité plus élevée comparativement à la valeur initiale (avant le début du traitement). Dans les essais cliniques, une aggravation des symptômes du syndrome des jambes sans repos au-delà de la valeur initiale a été signalée chez 10 % des patients suivant l'interruption soudaine du traitement par APO-PRAMIPEXOLE. L'aggravation des symptômes n'était pas fonction de la dose d'APO-PRAMIPEXOLE et disparaissait généralement en moins d'une semaine. Une réduction graduelle de la dose est recommandée dans la mesure du possible si le traitement doit être interrompu.

#### Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques

Un syndrome de sevrage médicamenteux a été signalé à la réduction graduelle de la dose ou après l'arrêt du traitement par agonistes dopaminergiques, y compris le pramipexole. Les symptômes de sevrage ne répondent pas à la lévodopa et peuvent comprendre : apathie, anxiété, dépression, fatigue, transpiration, crises de panique, insomnie, irritabilité et douleur. Le syndrome a été signalé chez des patients qui avaient présenté ou non des troubles de contrôle des impulsions pendant le traitement par APO-PRAMIPEXOLE. Avant l'arrêt du traitement, les patients doivent être informés des symptômes de sevrage possibles et faire l'objet d'une surveillance étroite à la réduction graduelle de la dose et après l'arrêt du traitement. En cas de symptômes de sevrage graves, on peut envisager une reprise temporaire de l'administration d'APO-PRAMIPEXOLE à la dose efficace la plus faible pour prendre en charge ces symptômes.

#### Dyskinésie

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

#### Dystonie

Les patients atteints de la maladie de Parkinson peuvent présenter une dystonie axiale telle que antécolis, camptocormie ou pleurothotonos (syndrome de Pise). Une dystonie a occasionnellement

été signalée suivant l'instauration d'un traitement par agoniste dopaminergique, y compris le pramipexole, et peut également survenir plusieurs mois suivant l'instauration ou l'ajustement du traitement médicamenteux. En cas de dystonie, le traitement dopaminergique doit être passé en revue et un ajustement de celui-ci doit être envisagé.

### Syndrome malin des neuroleptiques

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, a été signalé en association avec une diminution rapide de la dose, le retrait ou des modifications du traitement antiparkinsonien, y compris APO-PRAMIPEXOLE. (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour la réduction graduelle de la dose)

### **Ophthalmologie**

#### Changements réiniens chez les rats albinos

Des changements pathologiques (dégénérescence et perte de cellules photoréceptrices) ont été observés au niveau de la rétine de rats albinos lors de l'étude sur le pouvoir carcinogène du pramipexole d'une durée de deux ans. Ces observations ont été faites durant la 76<sup>e</sup> semaine et étaient fonction de la dose 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). Les valeurs plasmatiques de l'ASC à ces doses 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. Des résultats semblables n'ont pas été observés chez les rats du groupe témoin, ni chez les rats recevant 0,3 mg/kg/jour de pramipexole (0,3 fois l'ASC observée chez les humains à la dose de 4,5 mg par jour).

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

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

#### Troubles de contrôle des impulsions

Les patients et leurs aidants doivent savoir qu'on a rapporté, sous médicaments dopaminergiques, des comportements anormaux (reflétant un trouble de contrôle des impulsions et des comportements compulsifs), tel que dépendance au jeu, augmentation de la libido, hypersexualité, frénésie alimentaire ou achats compulsifs a été signalé chez des patients recevant des médicaments dopaminergiques. Une réduction de la dose/arrêt graduel devrait être considéré et effectué par le médecin traitant en collaboration étroite avec le patient et l'aidant, en fonction de la réponse du patient et du risque de symptômes de sevrage (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques).

#### Hallucinations

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

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

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

Dans le cadre du programme d'études cliniques sur le syndrome des jambes sans repos, un patient (sur 889) traité par pramipexole a signalé des hallucinations; ce patient a abandonné le

traitement et ses symptômes sont disparus.

### 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.

### **Rénale**

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

### **Musculosquelettique**

#### Rhabdomyolyse

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

### **Peau et phanères**

#### Mélanome

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

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

### **Fonction sexuelle/reproduction**

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

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

Une dose de 2,5 mg/kg/jour de pramipexole inhibait l'implantation. Une dose de 1,5 mg/kg/jour de pramipexole (4,3 fois la SSC observée chez l'humain à la dose maximale recommandée chez l'humain [DMRH] de 1,5 mg t.i.d) produisait une incidence élevée de résorption totale des

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

### **Populations particulières**

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

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

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

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

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

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

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

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

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### MALADIE DE PARKINSON

#### **Aperçu des manifestations indésirables du médicament**

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

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

Les essais cliniques contrôlés effectués durant la phase d'évaluation précédant la mise en marché (à l'exception d'une étude à dose fixe) comportaient tous une phase d'augmentation de la posologie. Il était donc impossible d'évaluer adéquatement les effets d'une dose spécifique sur l'incidence des événements indésirables.

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

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

#### Réactions indésirables entraînant l'arrêt du traitement Maladie de Parkinson en phase précoce

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

#### Maladie de Parkinson en phase avancée

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

(1,9 % sous pramipexole par rapport à 0,8 % sous placebo), étourdissements (1,2 % sous pramipexole par rapport à 1,5 % sous placebo), confusion (1,2 % sous pramipexole par rapport à 2,3 % sous placebo), et à l'appareil cardiovasculaire (hypotension orthostatique, 2,3 % sous pramipexole par rapport à 1,1 % pour le placebo).

#### Réactions indésirables les plus fréquentes

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

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

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

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

Le tableau 1 énumère les événements indésirables rapportés sous traitement, durant les études à double insu contrôlées par placebo, par  $\geq 1$  % des patients sous dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et plus fréquemment que sous placebo. Les réactions indésirables étaient généralement d'intensité légère à modérée.

**TABLEAU 1- RÉACTIONS INDÉSIRABLES OBSERVÉES LORS DES ÉTUDES CONTRÔLÉES PAR PLACEBO (ÉTUDES EN PHASE PRÉCOCE OU ÉTUDES EN TRAITEMENT D'APPOINT) - INCIDENCE D'AU MOINS 1 % SOUS DICHLORHYDRATE DE PRAMIPEXOLE MONOHYDRATÉ ET PLUS NOMBREUSES QUE SOUS PLACEBO.**

Système/Événement indésirable	Phase précoce		Phase avancée	
	Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté N = 388 % observé	Placebo N = 235 % observé	Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté† N = 260 % observé	Placebo† N = 264 % observé
<u>Organisme entier</u>				
Asthénie	14	12	10	8
Œdème généralisé	5	3	4	3
Malaise	2	1	3	2
Réaction impossible à évaluer	2	1	-	-
Fièvre	1	0	-	-
Douleur thoracique	-	-	3	2
Blessure accidentelle	-	-	17	15

Système/Événement indésirable	Phase précoce		Phase avancée	
	Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté N = 388 % observé	Placebo N = 235 % observé	Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté† N = 260 % observé	Placebo† N = 264 % observé
<u>Appareil cardiovasculaire</u>				
Hypotension orthostatique	-	-	53	48
<u>Système digestif</u>				
Nausée	28	18	-	-
Constipation	14	6	10	9
Anorexie	4	2	-	-
Dysphagie	2	0	-	-
Sécheresse de la bouche	-	-	7	3
<u>Métabolisme et nutrition</u>				
Œdème périphérique	5	4	2	1
Perte de poids	2	0	-	-
Augmentation de la CPK	-	-	1	0
<u>Appareil musculosquelettique</u>				
Arthrite	-	-	3	1
Tressautements	-	-	2	0
Bursite	-	-	2	0
Myasthénie	-	-	1	0
<u>Système nerveux</u>				
Étourdissements	25	24	26	25
Somnolence	22	9	9	6
Insomnie	17	12	27	22
Hallucinations	9	3	17	4
Confusion	4	1	10	7
Amnésie	4	2	6	4
Hyperesthésie	3	1	-	-
Dystonie	2	1	8	7
Pensées anormales	2	0	3	2
Baisse de la libido	1	0	-	-
Myoclonie	1	0	-	-
Hypertonie	-	-	7	6
Réaction paranoïaque	-	-	2	0
Délire	-	-	1	0

Système/Événement indésirable	Phase précoce		Phase avancée	
	Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté N = 388 % observé	Placebo N = 235 % observé	Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté† N = 260 % observé	Placebo† N = 264 % observé
Troubles du sommeil	-	-	1	0
Dyskinésie	-	-	47	31
Démarche anormale	-	-	7	5
Rêves anormaux	-	-	11	10
<u>Appareil respiratoire</u>				
Dyspnée	-	-	4	3
Rhinite	-	-	3	1
Pneumonie	-	-	2	0
<u>Peau et annexes cutanées</u>				
Affections cutanées	-	-	2	1
<u>Organes des sens</u>				
Vision anormale	3	0	3	1
Accommodation anormale	-	-	4	2
Diplopie	-	-	1	0
<u>Appareil urogénital</u>				
Impuissance	2	1	-	-
Miction fréquente	-	-	6	3
Infection urinaire	-	-	4	3
Incontinence urinaire	-	-	2	1

† Patients recevant également de la lévodopa

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

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

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

#### Maladie de Parkinson en phase précoce

Infection, blessure accidentelle, mal de tête, douleurs, tremblement, douleurs rachidiennes, syncope, hypotension orthostatique, hypertonie, diarrhée, éruption cutanée, ataxie, sécheresse de la bouche, crampes dans les jambes, contractions musculaires, pharyngite, sinusite, diaphorèse, rhinite, infection urinaire, vasodilatation, syndrome grippal, sialorrhée, maladie dentaire, dyspnée, augmentation de la toux, démarche anormale, miction fréquente, vomissements,

réaction allergique, hypertension, prurit, hypokinésie, augmentation de la CPK, nervosité, rêves anormaux, oppression thoracique, douleur cervicale, paresthésie, tachycardie, vertiges, changement de la voix, conjonctivite, paralysie, accommodation anormale, acouphène, diplopie, dysgueusie.

#### Maladie de Parkinson en phase avancée

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Système endocrinien** : diabète.

**Sang et lymphes** : ecchymoses.

**Métabolisme et nutrition** : goutte.



**Appareil musculosquelettique** : bursite, asthénie.

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

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

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

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

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

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

## **SYNDROME DES JAMBES SANS REPOS**

L'innocuité des comprimés dichlorhydrate de pramipexole monohydraté dans le traitement du syndrome des jambes sans repos a été évaluée auprès de 889 patients, dont 427 ont reçu un traitement pendant plus de six mois et 75 pendant plus d'un an. L'évaluation globale de l'innocuité porte sur les résultats de trois études à double insu et contrôlées par placebo menées auprès de 575 patients présentant le syndrome des jambes sans repos et ayant reçu un traitement par dichlorhydrate de pramipexole monohydraté pendant 3 à 12 semaines. Les manifestations indésirables les plus couramment observées avec dichlorhydrate de pramipexole monohydraté dans le cadre du traitement du syndrome des jambes sans repos (observées chez >5 % des patients traités par pramipexole et dont l'incidence était au moins deux fois celle observée chez les patients ayant reçu le placebo) étaient les nausées et la somnolence. Les nausées et la somnolence signalées dans les études cliniques étaient généralement légères et transitoires. Environ 7 % des 575 patients traités par dichlorhydrate de pramipexole monohydraté au cours des périodes à double insu des trois études contrôlées par placebo ont abandonné le traitement en raison de manifestations indésirables comparativement à 5 % des 223 patients ayant reçu le placebo. La manifestation indésirable entraînant le plus couramment l'abandon du traitement était la nausée (1 %).

### **Manifestations indésirables du médicament signalées dans les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des manifestations indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les manifestations indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

**Tableau 2 : Incidence des manifestations indésirables survenues en cours de traitement\* dans le cadre d'études à double insu et contrôlées par placebo sur le**

**syndrome des jambes sans repos (manifestations signalées par  $\geq 2$  % des patients traités par APO-PRAMIPEXOLE et numériquement plus courantes que dans le groupe placebo) :**

<b>Système organique/ Manifestation indésirable</b>	<b>Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) 0,125 à 0,75 mg/jour (n=575)</b>	<b>Placebo (n=223) %</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Nausées	16	5
Constipation	4	1
Diarrhée	3	1
Sécheresse de la bouche	3	1
<b>Troubles généraux et au site d'administration</b>		
Fatigue	9	7
<b>Infections et infestations</b>		
Grippe	3	1
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Céphalée	16	15
Somnolence	6	3

\* Certains patients peuvent avoir signalé des manifestations indésirables multiples durant l'étude ou au moment de l'arrêt, donc certains patients peuvent avoir été inclus dans plus d'une catégorie.

En général, la fréquence des nausées et de la fatigue diminuait avec la poursuite du traitement par dichlorhydrate de pramipexole monohydraté. Les autres manifestations signalées par 2 % ou plus des patients présentant le syndrome des jambes sans repos et traités par dichlorhydrate de pramipexole monohydraté dont l'incidence était équivalente ou plus élevée que celle observée dans le groupe placebo comprenaient : vomissements, rhinopharyngite, douleur dorsale, douleur dans les extrémités, étourdissements et insomnie.

Le Tableau 3 résume les données relatives aux manifestations indésirables qui semblaient être fonction de la dose administrée dans l'étude à dose fixe de 12 semaines.

**Tableau 3 : Manifestations indésirables fonction de la dose administrée dans une étude à dose fixe, à double insu et contrôlée par placebo de 12 semaines portant sur le syndrome des jambes sans repos (survenues chez  $\geq 5$  % de tous les patients au cours de la phase de traitement)**

Système organique/ Manifestation indésirable	APO- PRAMIPEXOLE 0,25 mg (n=88) %	APO- PRAMIPEXOLE 0,5 mg (n=80) %	APO- PRAMIPEXOL E 0,75 mg (n=90) %	Placebo (n=86) %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Nausées	11,4	18,8	26,7	4,7
Diarrhée	3,4	1,3	6,7	0
Dyspepsie	3,4	1,3	4,4	7
<b>Infections et infestations</b>				
Grippe	1,1	3,8	6,7	1,2
<b>Troubles généraux et au site d'administration</b>				
Fatigue	3,4	5,0	6,7	4,7
<b>Troubles psychiatriques</b>				
Insomnie	9,1	8,8	13,3	9,3
Rêves	2,3	1,3	7,8	2,3
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
Congestion	0,0	2,5	5,6	1,2
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Douleur dans les	3,4	2,5	6,7	1,2

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

Bien qu'aucune différence attribuable au sexe n'ait été observée chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, des nausées et de la fatigue, lesquelles étaient généralement transitoires, ont été signalées plus fréquemment par des femmes que par des hommes chez les patients présentant le syndrome des jambes sans repos. Moins de 4 % des patients inscrits n'étaient pas de race blanche. Par conséquent, une évaluation des manifestations indésirables attribuables à la race n'est pas possible.

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

Les comprimés dichlorhydrate de pramipexole monohydraté ont été administrés à 889 sujets dans le cadre d'études cliniques portant sur le syndrome des jambes sans repos. Au cours de ces études, toutes les manifestations indésirables ont été notées par les investigateurs cliniques selon leur propre terminologie; les types semblables de manifestations ont été regroupés dans un nombre plus restreint de catégories normalisées à l'aide de la terminologie du dictionnaire MedDRA. Ces catégories sont utilisées dans la liste ci-dessous. Les manifestations énumérées ci-dessous sont survenues à au moins deux reprises (à une reprise si la manifestation était grave) chez les 889 sujets exposés à dichlorhydrate de pramipexole monohydraté. Toutes les manifestations signalées, à l'exception de

celles énumérées ci-haut, sont incluses, et ce, peu importe le lien de causalité avec dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

**Troubles hématologiques et lymphatiques** : anémie

**Troubles cardiaques** : arythmie, coronaropathie, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, palpitations, tachycardia

**Troubles congénitaux, héréditaires et génétiques** : communication interauriculaire anormale congénitale

**Troubles auditifs et cochléaires** : acouphène, vertiges

**Troubles endocriniens** : goître, hypothyroïdie

**Troubles oculaires** : conjonctivite, sécheresse oculaire, irritation oculaire, œdème des paupières, vision trouble, acuité visuelle réduite, trouble de la vision

**Troubles gastro-intestinaux** : malaise abdominal, distension abdominale, douleur abdominale, dyspepsie, entérite, flatulence, reflux gastro-œsophagien, gastrite, hémorroïdes, hernie inguinale, syndrome du côlon irritable, selles liquides, mal de dent, hernie ombilicale.

**Troubles généraux et au site d'administration** : interaction avec l'alcool, asthénie, douleur thoracique, œdème périphérique, sensation de froid, sensation de chaleur, inflammation localisée, affection pseudo-grippale, malaise, douleur, œdème qui prend le godet, pyrexie, soif  
**Troubles hépatobiliaires** : colique hépatique, cholécystite, calculs biliaires

**Troubles immunitaires** : hypersensibilité, allergie saisonnière

**Infections et infestations** : borréliose, bronchite, cystite, infection de l'oreille, infection fongique, gastroentérite, herpès, zona, orgelet, laryngite, infection localisée, onychomycose, otite (externe et moyenne), périonyxis, pharyngite, pneumonie, rhinite, sinusite, amygdalite, infection dentaire, infection des voies urinaires, vaginite, infection virale

**Blessure, empoisonnement et complication procédurale** : contusion, épicondylite, échec de l'implantation, chute, fracture du pied, sacrum fracturé, fracture de la hanche, lésion articulaire, entorse, lésion au membre, claquage musculaire, fracture ouverte, fracture du radius, coup de soleil, rupture de tendon, brûlure thermique, blessure, fracture du poignet

**Investigations** : élévation de la concentration d'alanine aminotransférase, élévation de la concentration d'aspartate aminotransférase, élévation de la glycémie, élévation de la tension artérielle, élévation de la concentration de triglycérides, élévation de la gamma-glutamyl-transférase, élévation de la fréquence cardiaque, fréquence cardiaque irrégulière, perte de poids,

gain de poids

***Troubles du métabolisme et de l'alimentation*** : anorexie, diminution de l'appétit, hypercholestérolémie, hyperlipidémie, hypocalcémie, augmentation de l'appétit

***Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif*** : arthralgie, bursite, sténose du canal rachidien cervical, hernie discale, discite intervertébrale, raideur articulaire, arthrose localisée, sténose du canal rachidien lombaire, crampes musculaires, raideur musculo-squelettique, douleur cervicale, myalgie, ostéoporose, sensation de lourdeur, arthrose rachidienne, tendinite, malformation des orteils

***Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés*** : cancer du poumon métastatique, métastases pulmonaires, cancer de l'ovaire, adénome prostatique, néoplasme rénal, carcinome épidermoïde

***Troubles du système nerveux*** : trouble de l'équilibre, syndrome du canal carpien, ischémie cérébrale, syndrome cervico-branchial, trouble de l'attention, étourdissements posturaux, dysgueusie, hypo-esthésie, trouble de la mémoire, migraine, compression neurale, paresthésie, syndrome des jambes sans repos, sciatalgie, sédation, céphalée sinusale, état de sommeil soudain, syncope, céphalée par tension nerveuse, ischémie cérébrale transitoire, tremblements

***Troubles psychiatriques*** : rêves anormaux, agitation, anxiété, état de confusion, dépression, irritabilité, baisse de la libido, modification de l'humeur, nervosité, cauchemars, agitation, trouble du sommeil, symptômes dus au stress

***Troubles rénaux et urinaires*** : nycturie, pollakiurie, polyurie, colique néphrétique

***Troubles de l'appareil reproducteur et mammaires*** : dysménorrhée, symptômes de ménopause, dysfonction sexuelle

***Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux*** : asthme, maladie obstructive chronique des voies aériennes (incluant exacerbation), toux, dyspnée, dyspnée à l'effort, épistaxis, congestion nasale, déviation de la cloison nasale, douleur pharyngo-laryngée, infection des voies respiratoires, congestion sinusale, ronflement

***Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés*** : acné, eczéma, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, réaction allergique de photosensibilité, prurit, éruption cutanée, rosacée, dermatite séborrhéique

***Interventions chirurgicales et médicales*** : hystérectomie

***Troubles vasculaires*** : bouffées de chaleur, hématome, hypertension, hypotension, hypotension orthostatique

**Manifestations indésirables du médicament signalées après la commercialisation du produit**

En plus des manifestations indésirables signalées dans le cadre d'études cliniques, les manifestations indésirables suivantes ont été identifiées (principalement chez les patients atteints de la maladie de Parkinson) suivant l'homologation dichlorhydrate de pramipexole monohydraté. Étant donné que ces manifestations sont signalées de façon volontaire chez une population dont la taille n'est pas connue, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien causal entre la manifestation et le médicament.

#### État de sommeil soudain

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

#### Troubles de contrôle des impulsions

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. voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Troubles de contrôle des impulsions).

#### Syndrome de sevrage médicamenteux

Un groupe de symptômes, tels que anxiété, fatigue, transpiration, insomnie, crises de panique, dépression, agitation, apathie, irritabilité, douleur 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**, Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques).

#### Autres rapports de pharmacovigilance

Suite à une analyse de données regroupées provenant d'études cliniques et d'une revue de l'expérience post-commercialisation, un hoquet, des troubles visuels (y compris la diplopie) et un antécolis ont été signalés.

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

Une insuffisance cardiaque a été signalée dans le cadre des études cliniques et de la revue de l'expérience post-commercialisation chez des patients sous pramipexole. Dans le cadre d'une étude pharmaco-épidémiologique, l'administration de pramipexole a été associée à un risque plus élevé d'insuffisance cardiaque comparativement aux patients qui n'avaient pas reçu de pramipexole.

Aucun lien causal entre l'administration de pramipexole et l'insuffisance cardiaque n'a été démontré.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Interactions avec des médicaments

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

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

**Tableau 4 - Interaction médicamenteuses établies ou possibles**

Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté	Effet	Commentaire clinique
<i>Antiparkinsoniens</i>		
Lévodopa/carbidopa	Le pramipexole augmente la $C_{max}$ de la lévodopa d'environ 40 %, et diminue la $T_{max}$ de 2,5 heures à 0,5 heure. Aucun changement de l'exposition totale (SSC) n'a été observé.  Chez les volontaires sains, la lévodopa/carbidopa n'affecte pas la pharmacocinétique du pramipexole.	L'utilisation concomitante de pramipexole et de lévodopa augmente la fréquence des hallucinations. Il pourrait falloir ajuster la posologie ou mettre fin au traitement.  En augmentant la dose de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté chez les patients parkinsoniens, on recommande de réduire la dose de lévodopa, sans modifier la dose des autres antiparkinsoniens
Sélégiline	Chez les volontaires, la sélégiline n'affecte pas la pharmacocinétique du pramipexole.	
Amantadine	L'amantadine inhibe le système de transport rénal des cations. L'amantadine peut affecter la clairance du pramipexole.	Un ajustement de la dose pourrait être nécessaire. Voir ci-dessous.

<i>Anticholinergiques</i>		
<b>Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Anticholinergiques	Les anticholinergiques étant principalement éliminés par métabolisme hépatique, les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec le pramipexole sont peu probables.	
<i>Autres médicaments éliminés par voie rénale</i>		
Médicaments éliminés par le système de transport rénal des cations Amantadine Cimétidine Ranitidine Diltiazem Triamtèrene Vérapamil Quinidine Quinine	Ces médicaments inhibent la sécrétion tubulaire des bases organiques par l'entremise du système de transport des cations. Ils réduisent, à divers degrés, la clairance rénale du pramipexole.	Un ajustement de la dose devrait être considéré lorsqu'un traitement concomitant est nécessaire. Une réduction de la dose pourrait être nécessaire en présence de réactions indésirables, telles que dyskinésie, agitation ou hallucinations.
Médicaments éliminés par le système de transport rénal des anions Probénécide Céphalosporines Pénicillines Indométhacine Hydrochlorothiazide Chlorpropamide	Ces médicaments inhibent la sécrétion tubulaire de bases organiques par l'entremise du système de transport des anions. Il est peu probable qu'ils réduisent la clairance rénale du pramipexole.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<i>Interactions avec les isozymes des cytochromes CYP</i>		
Médicaments métabolisés par les isozymes des cytochromes CYP	Les inhibiteurs des enzymes des cytochromes P-450 ne sont pas susceptibles d'influencer l'élimination du pramipexole.  Le pramipexole n'a aucun effet inhibiteur sur les isozymes CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2E1, and CYP 3A4. Une inhibition du CYP 2D6 a été observée, avec un Ki apparent de 30 µM, ce qui indique que le pramipexole n'inhibe pas les enzymes des cytochromes P-450 aux concentrations plasmatiques observées sous la DMRH (1,5 mg t.i.d).	
<i>Agonistes dopaminergiques</i>		



Neuroleptiques, tels que phénothiazines, butyrophénones, thioxanthines Métoclopramide	Le pramipexole est un agoniste dopaminergique. Les antagonistes dopaminergiques diminuent ses effets thérapeutiques.	L'administration concomitante n'est pas recommandée.  Le pramipexole peut exacerber les symptômes psychotiques.
<i>Divers</i>		
Sédatifs ou alcool	Effets additifs possibles.	En raison des effets additifs possibles, il faut faire preuve de

### **Interactions avec des aliments**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

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

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

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

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

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **MALADIE DE PARKINSON**

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

### **Dose manquée**

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

### **Considérations posologiques**

#### **Adultes**

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

#### **Traitement initial**

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

utilisées lors des études cliniques :

**TABLEAU 5 : PALIERS D'AUGMENTATION DE LA POSOLOGIE DU DICHLORHYDRATE DE PRAMIPEXOLE MONOHYDRATÉ**

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

#### Traitement d'entretien

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

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

#### Interruption du traitement

Les comprimés de APO-PRAMIPEXOLE doivent être réduits graduellement à raison de 0,75 mg par jour jusqu'à ce que la dose quotidienne soit réduite à 0,75 mg. Ensuite, la dose devrait être réduite de 0,375 mg par jour. Avant la réduction graduelle de la dose ou l'interruption du traitement, les patients doivent être informés du risque de symptômes de sevrage et doivent faire l'objet d'un suivi étroit par la suite (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Neurologique, Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques et Syndrome malin des neuroleptiques).

#### **Recommended Dose and Dosage Adjustment**

La dose maximale recommandée d'APO-PRAMIPEXOLE est de 4,5 mg par jour. Il n'est pas recommandé d'administrer une dose d'APO-PRAMIPEXOLE de 6 mg par jour en raison de l'incidence plus élevée de certaines manifestations indésirables.

Association avec la lévodopa

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

Patients présentant une atteinte rénale

Étant donné que la clairance dichlorhydrate de pramipexole monohydraté est réduite chez les patients présentant une atteinte rénale (voir Pharmacocinétique), la posologie suivante est recommandée dans ces cas :

Il n'est pas nécessaire de réduire la dose quotidienne ni la fréquence posologique chez les patients présentant une clairance de la créatinine supérieure à 50 mL/min.

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

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

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

Si la fonction rénale du patient diminue pendant le traitement d'entretien, il faut réduire la dose quotidienne d'APO-PRAMIPEXOLE par le même pourcentage que celui du déclin de la clairance de la créatinine. Par exemple, si la clairance de la créatinine diminue de 30 %, la dose quotidienne d'APO-PRAMIPEXOLE devrait être réduite de 30 %. La dose quotidienne peut être administrée en deux doses séparées si la clairance de la créatinine se situe entre 20 et 50 mL/min et sous forme d'une dose quotidienne unique si la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/min.

Patients présentant une atteinte hépatique

Une réduction de la dose n'est pas considérée nécessaire.

**Syndrome des jambes sans repos Adultes****Adultes**

Les comprimés devraient être pris par voie orale et avalés avec de l'eau. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.

La dose initiale recommandée d'APO-PRAMIPEXOLE est de 0,125 mg une fois par jour 2 à 3 heures avant le coucher. Chez les patients nécessitant un soulagement symptomatique additionnel, la dose peut être augmentée tous les 4 à 7 jours à 0,50 mg par jour (tel qu'indiqué dans le tableau ci-dessous) :

**Tableau 6 : Augmentation graduelle de la dose d'APO-PRAMIPEXOLE**

Augmentation	Dose unique quotidienne en soirée (mg)
1	0,125
2*	0,25
3*	0,50

\* au besoin

Certains patients peuvent obtenir un soulagement optimal à la dose de 0,75 mg par jour bien que le taux de manifestations indésirables soit plus élevé à cette dose. Des doses intermédiaires (telles que 0,375 mg ou 0,625 mg par jour) peuvent être utilisées. Les patients devraient être réévalués périodiquement et leur dose ajustée en conséquence.

#### Interruption du traitement :

En raison de la nature chronique et instable du syndrome des jambes sans repos, un traitement continu peut ne pas être nécessaire. S'il est préférable d'interrompre le traitement, on recommande de réduire graduellement la dose tous les 4 à 7 jours dans la mesure du possible. Avant la réduction graduelle de la dose ou l'interruption du traitement, les patients doivent être informés du risque de symptômes de sevrage et doivent faire l'objet d'un suivi étroit par la suite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Intensification et rebond du syndrome des jambes sans repos, Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques et Syndrome malin des neuroleptiques).

Lors d'une étude clinique contrôlée par placebo de 26 semaines, une réapparition de symptômes du syndrome des jambes sans repos (aggravation des symptômes par rapport au début de l'étude) a été observée chez 10 % des patients (14 patients sur 135) par suite de l'interruption soudaine du pramipexole. Cet effet était semblable pour toutes les doses (0,125 mg à 0,75 mg).

#### Posologie en présence d'une atteinte rénale :

Le délai entre les augmentations de la dose devrait être de 14 jours chez les patients présentant le syndrome des jambes sans repos et une atteinte rénale grave ou modérément grave (clairance de la créatinine de 20 à 60 mL/min) (Voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale**).

#### Posologie en présence d'une atteinte hépatique :

Une réduction de la dose n'est pas considérée nécessaire chez les patients présentant une atteinte hépatique étant donné qu'environ 90 % du médicament absorbé est éliminé par les reins.

#### Posologie chez les enfants et les adolescents :

L'innocuité et l'efficacité dichlorhydrate de pramipexole monohydraté n'ont pas été établies

chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

## **SURDOSE**

### **Signes et symptômes**

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

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

### **Traitement recommandé**

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

En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison le plus proche.

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

### **Mode d'action**

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

La capacité du pramipexole à soulager les signes et les symptômes de la maladie de Parkinson serait liée à sa capacité de stimuler les récepteurs dopaminergiques du corps strié. Cette supposition est corroborée par une inhibition des symptômes parkinsoniens, proportionnelle à la dose, chez des singes rhésus préalablement traités par la neurotoxine N-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-

tétrahydropyridine (MPTP), laquelle détruit les inclusions cellulaires de dopamine dans le locus niger.

Le mécanisme d'action précis dichlorhydrate de pramipexole monohydraté comme traitement du syndrome des jambes sans repos n'est pas connu. Bien que la physiopathologie du syndrome des jambes sans repos soit en grande partie inconnue, les données neuropharmacologiques laissent supposer une contribution du système dopaminergique. Des études par tomographie par émission de positrons laissent présumer qu'une dysfonction dopaminergique pré-synaptique striatale légère pourrait contribuer à la pathogenèse du syndrome des jambes sans repos.

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

### **Pharmacocinétique**

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

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

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

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

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

probablement par le système de transport des cations organiques.

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

Le traitement par pramipexole étant débuté à dose sous-thérapeutique, avec augmentation progressive subséquente en fonction de la tolérabilité clinique, afin d'optimiser l'effet thérapeutique, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie initiale en fonction du sexe, du poids ou de l'âge. Cependant, il peut être nécessaire d'ajuster la dose en cas d'insuffisance rénale, laquelle peut entraîner une forte diminution de la capacité à éliminer le pramipexole.

**Maladie de Parkinson en phase précoce ou avancée :** La pharmacocinétique du pramipexole était comparable, que la maladie de Parkinson soit en phase précoce ou avancée.

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

**Patients présentant le syndrome des jambes sans repos :** Une comparaison des données provenant d'études laisse présumer que le profil pharmacocinétique du pramipexole administré une fois par jour chez des patients présentant le syndrome des jambes sans repos est généralement conforme au profil pharmacocinétique du pramipexole chez les volontaires en santé.

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

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

**Sexe :** La clairance rénale du pramipexole réduite d'environ 30 % chez les femmes, ce qui pourrait résulter surtout de la différence pondérale entre les sexes. Cette baisse de la clairance du pramipexole entraînait une augmentation de 16 à 42 % de la SSC et de 2 à 10 % de la C<sub>max</sub>. Ces différences demeuraient constantes entre 20 à 80 ans. La différence de demi-vie du pramipexole entre les sexes était inférieure à 10 %.

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

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

**Insuffisance rénale** : La clairance du pramipexole était abaissée d'environ 75 % dans l'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine d'environ 20 ml/min) et d'environ 60 % dans l'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine d'environ 40 ml/min), par rapport aux volontaires sains. On recommande d'abaisser la posologie de départ et d'entretien dans l'insuffisance rénale (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Mesurée chez les patients de degré variable d'insuffisance rénale, la clairance du pramipexole est bien corrélée à la clairance de la créatinine. Par conséquent, on peut utiliser la clairance de la créatinine pour prédire le degré de baisse de la clairance du pramipexole. La clairance du pramipexole étant encore plus faible chez les patients sous dialyse (N=7) qu'en cas d'insuffisance rénale grave, l'administration du pramipexole n'est pas recommandée en présence d'insuffisance rénale terminale.

## **Interactions avec des médicaments**

### Anticholinergiques

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

### Antiparkinsoniens

Chez des volontaires (N=11), la sélégiline n'affectait pas la pharmacocinétique du pramipexole. L'analyse pharmacocinétique par sous-groupes semblait indiquer que l'amantadine pouvait influencer la clairance orale du pramipexole (N=54). La lévodopa/carbidopa n'affectait pas la pharmacocinétique du pramipexole chez des volontaires (N=10). Le pramipexole n'affectait ni l'absorption (SSC) ni l'élimination de la lévodopa/carbidopa, bien qu'il ait augmenté la C<sub>max</sub> de la lévodopa d'environ 40 %, et diminué la T<sub>max</sub> de 2,5 à 0,5 heure.

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

### Cimétidine

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

### Probénécide

Le probénécide, inhibiteur avéré de la sécrétion tubulaire rénale d'acides organiques, à travers le



système de transport des anions, n'affectait pas la pharmacocinétique du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté chez des volontaires (N=12).

#### Autres médicaments éliminés par voie rénale

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

#### Interactions avec les cytochromes P-450

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

#### Agonistes dopaminergiques

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

#### Divers

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

#### **RANGEMENT ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante, 15°C à 30°C.

#### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

N'est pas applicable

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque comprimé contient également les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon de maïs.

### **Formes pharmaceutiques offertes :**

Les comprimés d'APO-PRAMIPEXOLE (dichlorhydrate de pramipexole monohydraté) sont offerts en flacons de 100 comprimés.

**0,125 mg :** Chaque comprimé blanc cassé, rond, plat, à rebords biseautés, portant les inscriptions « APO » d'un côté et « PR » sur « .125 » de l'autre contient 0,125 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

**0,25 mg :** Chaque comprimé blanc cassé, ovale, plat, à rebords biseautés, portant les inscriptions « APO » d'un côté et « PR » rainure « .25 » de l'autre contient 0,25 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

**0,5 mg :** Chaque comprimé blanc cassé, ovale, plat, à rebords biseautés, portant les inscriptions « APO » d'un côté et « PR » rainure « .5 » de l'autre contient 0,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

**0,75 mg :** Chaque comprimé blanc cassé, ovale, plat, à rebords biseautés, portant les inscriptions « APO » d'un côté et « PR.75 » de l'autre contient 0,75 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

**1,0 mg :** Chaque comprimé blanc cassé, rond, plat, à rebords biseautés, portant les inscriptions « APO » d'un côté et « PR » rainure « 1 » de l'autre contient 1 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

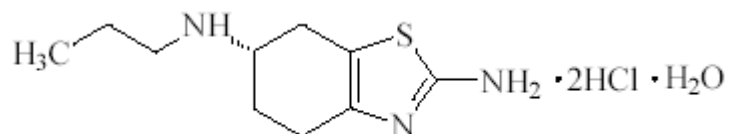
**1,5 mg :** Chaque comprimé blanc cassé, rond, plat, à rebords biseautés, portant les inscriptions « APO » d'un côté et « PR » rainure « 1.5 » de l'autre contient 1,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

- Produit actif :** Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté
- Dénomination internationale :** Dichlorhydrate de pramipexole (USAN/ BAN)
- Nom chimique : (IUPAC)** (S)-2-Amino-4,5,6,7-tetrahydro-6-propylamino-benzothiazole dihydrochloride monohydrate
- Formule moléculaire et poids moléculaire :** C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>S.2HCl.H<sub>2</sub>O (302,26 g/mol)

**Structure moléculaire :**



### Propriétés physicochimiques :

Description :	Poudre de blanc à blanc cassé.
pH :	3,99 (solution aqueuse à 1 %)
pKa :	pKa <sub>1</sub> = 9,5 ± 0,2 pKa <sub>2</sub> = 5,6 ± 0,4
Rotation optique :	[α] <sup>20</sup> = -67,2° (c = 1 dans méthanol)
Absorption UV maximale et absorption molaire :	λ <sub>max</sub> = 264 nm; γ = 7,9 x10 <sup>3</sup> (dans méthanol)
Coefficient de partition eau/octanol :	Log P (octanol/eau) : 1,42±0,29 (base libre)
Point de fusion :	296 °C – 298 °C

*Solubilité dans les solvants communs :*

Solvant	Solubilité (Parts de solvant requises pour 1 part de soluté)	Terme descriptif (USP)
Eau	De 10 à 30	Soluble
Méthanol	De 10 à 30	Soluble

*Profil quantitatif de solubilité aqueuse en fonction du pH, à 37 °C :*

Solvant	pH final	Solubilité mg/ml	Dose maximale (1,5mg)/Solubilité ml
H <sub>2</sub> O	4,2	> 20	< 1
0,1N HCl	1,2	> 20	< 1
0,01N HCl	3,0	> 20	< 1
Liquide gastrique simulé	1,2	> 20	< 1
Tampon pH 2,5	2,8	> 20	< 1
Tampon pH 3,5	4,2	> 20	< 1
Tampon pH 4,5	4,3	> 20	< 1
Tampon pH 5,5	4,4	> 20	< 1
Tampon pH 6,0	4,5	> 20	< 1
Tampon pH 6,8	4,9	> 20	< 1
Tampon pH 7,2	5,2	> 20	< 1
Tampon pH 7,5	5,4	> 20	< 1

\* tampons de phosphate de potassium (0,05M)

## ESSAIS CLINIQUES

### Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, croisée, à deux traitements, en deux périodes et à dose unique, portant sur APO-PRAMIPEXOLE en comprimés à 0,25 mg (Apotex Inc.) et MIRAPEX® en comprimés à 0,25 mg (Boehringer Ingelheim [Canada] Ltée), a été menée auprès de sujets adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 16 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

### RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Pramipexole (1 x 0,25 mg) Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude <sup>1</sup>	Substance de référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	5,51 5,64 (21)	5,40 5,55 (22)	101,9	97,3-106,8
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	5,77 5,91 (22)	5,73 5,88 (22)	100,7	96,3-105,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	0,47 0,48 (26)	0,46 0,47 (25)	102,3	96,8-108,1
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,25 (0,50-6,00)	2,50 (0,75-5,00)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	9,82 (26)	11,08 (27)		

- <sup>1</sup> APO-PRAMIPEXOLE (dichlorhydrate de pramipexole) en comprimés à 0,25 mg (Apotex Inc.)  
<sup>2</sup> MIRAPEX® (dichlorhydrate de pramipexole) en comprimés à 0,25 mg (Boehringer Ingelheim [Canada] Ltée)  
<sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.  
<sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.

## Maladie de Parkinson

### Données démographiques et plan des études

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

L'efficacité du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté dans la maladie de Parkinson a été évaluée dans un programme de développement international composé de sept essais randomisés contrôlés. Trois de ces essais ont été menés auprès de parkinsoniens en phase précoce ne recevant pas de lévodopa; quatre ont été menés auprès de patients en phase avancée sous lévodopa. Parmi l'ensemble des essais cliniques, trois études de Phase III fournissent les données les plus robustes sur l'efficacité du dichlorhydrate de pramipexole monohydraté contre la maladie de Parkinson, avec ou sans traitement concomitant de lévodopa. Deux de ces études portaient sur la phase précoce de la maladie de Parkinson (sans lévodopa) et l'une portait sur la phase avancée de la maladie (avec lévodopa concomitante à dose maximale tolérée).

### Résultats des études

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

#### Maladie de Parkinson en phase précoce

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

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

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

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

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

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

#### Maladie de Parkinson en phase avancée

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

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

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

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

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

### Syndrome des jambes sans repos

L'efficacité des comprimés dichlorhydrate de pramipexole monohydraté dans le traitement du syndrome des jambes sans repos a été évaluée dans le cadre d'un programme multinational de mise au point du médicament consistant en 4 études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo. Ce programme comprenait environ 1 000 patients présentant un syndrome des jambes sans repos modéré à grave; les patients présentant le syndrome des jambes sans repos secondaire à d'autres affections (p. ex., grossesse, insuffisance rénale et anémie) étaient exclus. Tous les patients ont reçu des comprimés dichlorhydrate de pramipexole monohydraté (0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg ou 0,75 mg) ou un placebo une fois par jour 2 à 3 heures avant le coucher. Dans toutes les 4 études, la durée moyenne du syndrome des jambes sans repos était de 4,6 ans (variant de 0 à 56 ans), l'âge moyen était d'environ 55 ans (variant de 18 à 81 ans) et 66 % des patients étaient des femmes.

Les deux mesures utilisées pour évaluer l'effet du traitement étaient l'échelle IRLS (International RLS Rating Scale) et l'échelle CGI-I (Clinical Global Impression – Improvement). L'échelle IRLS comprend 10 composantes visant à évaluer la gravité des symptômes sensoriels et moteurs, la perturbation du sommeil, la somnolence diurne et les répercussions sur les activités de la vie quotidienne et l'humeur associée au syndrome des jambes sans repos. La cote varie de 0 à 40, où 0 indique l'absence de symptômes du syndrome des jambes sans repos et 40 la présence des symptômes les plus graves. L'échelle CGI-I vise à évaluer l'évolution clinique (amélioration globale) à partir d'une échelle de 7 points.

Dans l'Étude 1, des doses fixes des comprimés dichlorhydrate de pramipexole monohydraté ont été comparées à un placebo sur une période de 12 semaines. Au total, 344 patients ont été répartis au hasard de façon égale dans 4 groupes de traitement. Les patients traités par dichlorhydrate de pramipexole monohydraté (n=254) ont reçu une dose initiale de 0,125 mg/jour qui a été augmentée graduellement à l'une des trois doses choisies au hasard (0,25, 0,50, 0,75 mg/jour) au cours des trois premières semaines de l'étude. L'amélioration moyenne par rapport à la valeur de départ pour ce qui est de la cote totale à l'échelle IRLS et le pourcentage de répondants à l'échelle CGI-I pour chacun des groupes de traitement par comprimés dichlorhydrate de pramipexole monohydraté comparativement au placebo sont résumés au TABLEAU 8.

Tous les groupes de traitement ont démontré une supériorité statistiquement significative comparativement au placebo en ce qui a trait aux deux paramètres d'évaluation. Il n'y avait aucune preuve claire d'une réponse fonction de la dose dans les 3 groupes recevant une dose choisie au hasard.

**Tableau 7 : Changements moyens par rapport à la valeur de départ et après 12 semaines aux échelles IRLS et CGI-I**

	Pramipexole dihydrochloride monohydrate 0,25 mg	Pramipexole dihydrochloride monohydrate 0,5 mg	Pramipexole dihydrochloride monohydrate 0,75 mg	Pramipexole dihydrochloride monohydrate Total	Placebo
Nbre de patients	8	7	87	254	8
Cote IRLS	-13,1	-13,4	-14,4	-13,6	-9,4
Répondants CGI-I*	74,7 %	68 %	72,9 %	72 %	51,2 %

\* Répondants CGI-I = « grande amélioration » et « très grande amélioration »

L'étude 2 était une étude d'interruption du traitement à répartition aléatoire conçue pour démontrer l'efficacité soutenue du pramipexole dans le traitement du syndrome des jambes sans repos après une période de six mois. Les patients présentant le syndrome des jambes sans repos ayant précédemment répondu au traitement par comprimés dichlorhydrate de pramipexole monohydraté au cours d'une phase de traitement ouverte de 6 mois (défini comme ayant obtenu une « très grande amélioration » ou « grande amélioration » à l'échelle cgi-i par rapport à la valeur de départ et une cote à l'échelle irls de 15 ou moins) ont été répartis au hasard pour soit continuer à recevoir le traitement actif (n=78) ou un placebo (n=69) pendant 12 semaines. Le paramètre d'évaluation principal de cette étude était le délai avant l'échec thérapeutique, défini comme étant toute aggravation de la cote à l'échelle cgi-i et une cote totale à l'échelle cgi-i supérieure à 15.

Chez les patients ayant répondu au traitement ouvert de six mois avec les comprimés APO-PRAMIPEXOLE, l'administration du placebo a rapidement entraîné une détérioration de leur état en général et la réapparition des symptômes associés au syndrome des jambes sans repos. À la fin de la période d'observation de 12 semaines, le traitement avait échoué chez 85 % des patients ayant reçu le placebo comparativement à 21 % dans le groupe ayant reçu à l'insu le pramipexole. Cette différence était très significative sur le plan statistique. La majorité des échecs thérapeutiques sont survenus dans les 10 jours suivant la répartition aléatoire. Chez les patients randomisés, la répartition des doses allait comme suit : 7 patients ont reçu la dose de 0,125 mg, 44 la dose de 0,25 mg, 47 la dose de 0,5 mg et 49 la dose de 0,75 mg.

L'étude 3 a duré six semaines et visait à comparer une dose flexible dichlorhydrate de pramipexole monohydraté au placebo. Dans cette étude, 345 patients ont été répartis au hasard dans un rapport de 2:1 pour recevoir dichlorhydrate de pramipexole monohydraté ou le placebo. L'amélioration moyenne par rapport à la valeur de départ pour ce qui est de la cote totale à l'échelle IRLS était de -12 pour les patients traités par dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et de -6 pour les patients ayant reçu le placebo. Le pourcentage de répondants à l'échelle CGI-I était de 63 % chez les patients du groupe dichlorhydrate de pramipexole monohydraté et



de 32 % dans le groupe placebo. Les différences entre les groupes étaient statistiquement significatives pour les deux mesures. Chez les patients assignés au groupe dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, la répartition des doses atteintes allait comme suit : 35 patients ont reçu la dose de 0,125 mg, 51 la dose de 0,25 mg, 65 la dose de 0,5 mg et 69 la dose de 0,75 mg.

L'Étude 4 a duré 3 semaines et visait à comparer 4 doses fixes dichlorhydrate de pramipexole monohydraté, soit 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg et 0,75 mg à un placebo. Environ 20 patients ont été répartis au hasard dans chacun des 5 groupes de traitement. L'amélioration moyenne par rapport à la valeur de départ pour ce qui est de la cote totale à l'échelle IRLS et le pourcentage de répondants à l'échelle CGI-I pour chacun des groupes de traitement par comprimés dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

**Tableau 8 : Améliorations moyennes par rapport à la valeur de départ et après 3 semaines de la cote aux échelles IRLS et CGI-I (Étude 4)**

	Pramipexole dihydrochloride monohydrate 0.125 mg	Pramipexole dihydrochloride monohydrate 0.25 mg	Pramipexole dihydrochloride monohydrate 0.5 mg	Pramipexole dihydrochloride monohydrate 7.5 mg	Pramipexole dihydrochloride monohydrate total	Placebo
Nbre de patients	21	22	22	21	86	21
Cote IRLS	-11,7	-15,3	-17,6	-15,2	-15,0	-6,2
Répondants CGI-I*	61,9%	68,2%	86,4%	85,7%	75,6%	42,9%

\* Répondants CGI-I = « grande amélioration » et « très grande amélioration »

Aucune différence en termes d'efficacité attribuable à l'âge ou au sexe n'a été détectée. L'étude ne comprenait pas suffisamment de patients de race autre que la race blanche pour évaluer l'effet de la race.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Études de liaison aux récepteurs

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

Les études sur récepteurs humains clonés, exprimés sur culture de cellules ovariennes de Hamster chinois (CHO), montrent que dans la sous-famille des récepteurs D<sub>2</sub>, récemment découverte, le pramipexole présente une affinité de liaison supérieure pour le sous-type D<sub>3</sub> (K<sub>i</sub> = 0,5 nM). L'affinité du pramipexole pour le récepteur D<sub>3</sub> est 5 à 10 fois plus marquée que son affinité pour les sous-types à forte affinité D<sub>2S</sub>, D<sub>2L</sub> et D<sub>4</sub> (K<sub>i</sub> = 3,3, 3,9 et 5,1 nM, respectivement). Comme avec les autres agonistes dopaminergiques, l'exposition du récepteur à un analogue non hydrolysable de la GTP diminue beaucoup moins l'affinité du pramipexole pour le récepteur D<sub>3</sub>

cloné que pour les sous-types clonés D<sub>2</sub> ou D<sub>4</sub>. Ce phénomène indique une faible liaison du récepteur D<sub>3</sub> au système de second messenger des protéines G des cellules ovariennes de Hamster chinois.

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

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

### Études animales

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## TOXICOLOGIE

### Toxicité à court terme

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

**TABLEAU 9 : Comparaison de la DL<sub>50</sub> entre espèces**

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

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

**Toxicité à long terme**

On a évalué les effets à long terme du pramipexole chez le rat, le cochon miniature et le singe. Les études déterminantes sont résumées au tableau 10.

<b>TABLEAU 10 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME</b>					
<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
Rat Crl : (WI) BR	20 M, 20F témoins, 10M sous 25 mg/kg, 10 F dans les autres groupes	Orale, gavage (dans solution salée)	0,0.5; 4,25	13 semaines, puis 8 semaines d'observation des témoins et du groupe sous 25 mg/kg.	<p>Des morts non prévues sont survenues chez 3F témoins, 1M et 1F sous 4 mg/kg, 1M et 1F sous 25 mg/kg et chez une femelle moribonde sous 0,5 mg/kg. L'incidence et la distribution des morts n'étaient liées ni à la dose ni au traitement. Les signes cliniques comprenaient sédation légère chez les mâles sous 0,5 mg/kg et augmentation de l'activité spontanée chez tous les autres animaux traités.</p> <p>On observait une diminution du gain de poids et une augmentation de la consommation d'eau chez les mâles sous 4 mg/kg, alors que les femelles du même groupe présentaient une augmentation de la consommation d'aliments, une réduction du taux de cholestérol, une augmentation du poids des ovaires, une diminution du poids de la rate, une augmentation du volume des corps jaunes (à l'histologie) et une déplétion lipidique du cortex surrénalien.</p> <p>Sous 25 mg/kg, tous les changements notés sous 4 mg/kg étaient présents. De plus, on observait une augmentation de la consommation d'eau chez les mâles et une augmentation correspondante de la production d'urine. On notait également une augmentation relative légère et réversible du taux de granulocytes avec baisse correspondante du taux des lymphocytes chez les femelles (13<sup>e</sup> semaine); baisse du taux de cholestérol, des triglycérides et des phospholipides chez les deux sexes; diminution du taux sérique d'acide gras chez les mâles; réduction du poids du thymus chez les femelles, et rétention</p>

<b>TABLEAU 10 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME</b>					
<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
					de liquide dans l'utérus. On n'observait ni effet oculaire nocif ni perturbation de l'analyse d'urine attribuable au traitement. Tous les effets induits par le médicament avaient disparu après 8 semaines de récupération. La DSE du pramipexole chez le rat, telle que définie dans cette étude, s'établissait à 0,5 mg/kg/jour.
Rat Chbb : THOM	20 M, 20 F	Orale, dans la nourriture	0, 0.5, 3, 15	52 semaines	<p>Six animaux sont morts (2F témoins, 2M sous 0,5 mg/kg; 2M, 1F sous 15 mg/kg) et 2 animaux moribonds ont été sacrifiés (1M témoin, 2M sous 15 mg/kg). Les trois animaux sous forte dose sont morts durant ou après un prélèvement sanguin.</p> <p>Sous 0,5 mg/kg, on ne notait aucun effet toxique. Les effets pharmacologiques comprenaient une augmentation des activités diurnes et nocturnes, particulièrement chez les femelles. Chez les femelles, on notait : augmentation de la consommation de nourriture et baisse du gain de poids, baisse légère du taux de cholestérol et de triglycérides, augmentation légère du poids des ovaires et granulocytose légère (aucun changement histologique associé, dans les deux cas).</p> <p>Sous 3 mg/kg, les mêmes changements étaient observés, mais de façon plus marquée. Consommation de nourriture, baisse du gain de poids, baisse légère des triglycérides étaient également observées chez les mâles. Chez les</p>

<b>TABLEAU 10 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME</b>					
<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
					<p>femelles, on notait une légère thrombocytopénie et une élévation légère du taux sérique de : SGOT, SGPT, phosphatase alcaline et urée. Le poids des ovaires était significativement augmenté, révélant une augmentation de volume légère à marquée des corps jaunes, confirmée à l'histologie chez 18 animaux sur 20. Chez les femelles seulement, le poids du thymus était significativement diminué et le poids des surrénales augmenté de manière non significative, sans changements histologiques associés. Parallèlement à une prolifération de l'épithélium glandulaire chez les femelles sous dose forte et intermédiaire, on observait un changement de la morphologie mammaire, qui passait du type femelle (tubules et alvéoles) au type mâle (lobules et alvéoles) ou à un type à morphologie mixte. L'activité sécrétoire dans ces glandes modifiées était infime, corroborant l'inhibition de la prolactine par le composé. On considère que ces changements reflètent un effet physiologique sur le développement mammaire attribuable à un déséquilibre hormonal induit par l'inhibition de la prolactine par le pramipexole, et aggravé par la durée du traitement. Les glandes mammaires des rats mâles n'étaient pas affectées.</p> <p>Sous 15 mg/kg, on observait tous les changements rapportés sous 3 mg/kg, de façon plus marquée. Toutefois, la consommation de nourriture était semblable à celle du groupe témoin chez les rats sous forte dose. Par ailleurs on observait un écoulement vaginal hémorragique, une augmentation</p>



<b>TABLEAU 10 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME</b>					
<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
					<p>significative du poids des surrénales chez les femelles; une baisse significative du poids du foie (sans changement histologique associé) et une dilatation de l'œsophage avec impaction chez 2 des 20 mâles. À l'histologie, on observait une incidence accrue de pyomètre sous 15 mg/kg/jour. Une déplétion des lipides du cortex surrénalien et/ou la présence de substances biréfringentes ont été observées chez un petit nombre de femelles sous 15 mg/kg.</p> <p>Le suivi pharmacologique a révélé une augmentation de l'activité spontanée chez tous les animaux traités (plus marquée sous 3 et 15 mg/kg) et une augmentation de l'activité nocturne sous 15 mg/kg.</p> <p>La concentration plasmatique moyenne de pramipexole variait à l'intérieur de deux ordres de grandeur. L'augmentation de la concentration plasmatique, liée à la dose, était plus marquée chez les mâles que chez les femelles. À la 26<sup>e</sup> et à la 52<sup>e</sup> semaine, le taux plasmatique était plus élevé chez les mâles que chez les femelles sous 15 mg/kg/jour bien que les signes cliniques liés au traitement aient été plus marqués chez les femelles.</p> <p>La majorité des observations étaient liées à la dose entre 0,5 et 15 mg/kg/jour et étaient compatibles avec les propriétés pharmacologiques des agonistes de la dopamine. Dans le contexte de cette étude, la DSE toxique s'établissait à 0,5 mg/kg/jour.</p>
Rat	10 M, 10 F	Intraveineuse	0, 0,2,1, 10	5	Sept animaux sont morts - 3M, 1F sous 0,2 mg/kg; 1M, 2F sous 10 mg/kg.

<b>TABLEAU 10 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME</b>					
<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
Chbb : THOM					<p>Ces morts n'ont pas été attribuées au pramipexole. On n'observait aucune différence liée au traitement dans l'incidence d'observations cliniques, ophtalmologiques, ou d'anomalies des paramètres sanguins ou urinaires. La mesure des activités spontanées à la 3<sup>e</sup> semaine montrait une augmentation durant 4-6 heures sous dose faible et intermédiaire et 12-15 heures sous forte dose. La consommation de nourriture était diminuée sous 10 mg/kg durant la première semaine de l'étude. Les animaux traités avaient tendance à manger davantage. La consommation d'eau était accrue sous 10 mg/kg.</p> <p>Le volume de la rate était diminué chez les mâles, toutefois cette diminution n'était statistiquement significative (en valeur absolue ou relative) que sous 1 mg/kg. Le poids et la taille des ovaires étaient augmentés et le poids du thymus était diminué chez les femelles sous 10 mg/kg. On n'observait aucun changement histologique lié au traitement.</p> <p>Chez les femelles sous 10 mg/kg, on notait une baisse légère du taux de cholestérol; chez les mâles sous 10 mg/kg, on observait une baisse du taux de triglycérides et du potassium et une légère augmentation du taux de chlorure.</p> <p>La DSE toxique dans cette étude s'établissait à 1 mg/kg/jour.</p>

<b>TABLEAU 10 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME</b>					
<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
Cochon miniature Troll	3M, 3F 6M, 6F sous 5 mg/ kg	Orale, dans la nourriture	0, 0.3, 1,5	13  8 semaines d'observation	<p>Aucun animal n'est mort durant l'étude.</p> <p>On observait ataxie légère, tremblements, hyperactivité et piloérection dans tous les groupes traités. Des changements comportementaux, notés 1 heure après administration à partir de 0,3 mg/kg, ont été considérés comme résultant d'un effet pharmacodynamique; ils se produisaient régulièrement durant les premières semaines de l'étude et ont diminué après 2 à 4 semaines. Ces signes n'étaient pas liés à la dose.</p> <p>On observait une stagnation du gain de poids chez les animaux traités jusqu'à la 9<sup>e</sup> semaine. Bien que les cochons miniatures traités aient consommé la même quantité de nourriture que les témoins, leur gain de poids était clairement réduit; il est peu probable que l'hyperactivité et la mobilité accrue induites par le composé suffisent à expliquer le phénomène, puisque les femelles suivies en récupération n'ont pas présenté de gain de poids clair après la fin du traitement. L'atrophie séreuse du tissu adipeux du sillon auriculoventriculaire et des cellules graisseuses de la moelle osseuse, détectée à la nécropsie et à l'histopathologie chez les truies et chez un mâle sont caractéristiques d'animaux dénutris. Sauf pour une légère augmentation du taux des réticulocytes sous 5 mg/kg à la 2<sup>e</sup> semaine, on n'observait aucun changement lié au traitement. L'ECG (2<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> semaines) révélait un ralentissement du pouls 1 heure et 3 heures après ingestion de pramipexole.</p>

**TABLEAU 10 : SOMMAIRE DES ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME**

<i>Souche</i>	<i>Groupe initial</i>	<i>Voie</i>	<i>Doses (mg/kg/jour)</i>	<i>Durée (semaines)</i>	<i>Résultats</i>
					<p>Le pouls ralentissait de 16 % à 35 % (0,3 mg/kg); de 17 % à 32 % (1 mg/kg) et de 12 % à 33 % (5 mg/kg).  Ces changements ont été attribués aux effets pharmacodynamiques du composé. On observait une augmentation de la locomotion durant plusieurs heures chez tous les groupes sous pramipexole à la semaine 4, 8, 10 et 11.  Des examens (TA et pouls) effectués à la semaine 1, 5 et 11 sous 0,3 mg/kg montraient une diminution de la tension artérielle systolique et diastolique.</p> <p>Cette étude n'a pas permis d'établir une DSE.</p>

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

## ÉTUDES DE CANCÉROGENÈSE

### Souris

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

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

On ne notait aucun effet clinique manifeste lié au médicament sous 0,3 mg/kg/jour, bien que les animaux aient eu tendance à consommer moins de nourriture que les témoins. Dans les groupes sous 2 et 10 mg/kg, on observait un poids moins élevé et une tendance à consommer plus de nourriture et d'eau. On notait une augmentation de l'activité spontanée chez les femelles sous 2 mg/kg et chez les deux sexes sous 10 mg/kg.

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

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

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

### Rat

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

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

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

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

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

Une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'adénomes des cellules de Leydig a été notée chez les mâles sous 2 et 8 mg/kg. L'incidence des néoplasmes suivants était significativement réduite sous 2 et 8 mg/kg : néoplasie de la glande mammaire chez les femelles, adénomes hypophysaires chez les deux sexes, nombre total de néoplasmes primaires chez les femelles. De plus, on observait une diminution d'incidence de néoplasmes surrénaux médullaires bénins chez les femelles à toutes les doses.

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

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

### **Études de mutagénèse**

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

## **REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE**

### **Reproduction et fertilité générale**

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

période; les femelles étaient traitées de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'à la fin de l'allaitement.

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

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

Sous 0,5 mg/kg, les paramètres des portées étaient inchangés dans le groupe de mise bas par césarienne, mais on observait un retard du gain de poids des rejetons dans le groupe de mise bas vaginale. Il a été impossible d'évaluer les paramètres des portées dans le groupe césarienne sous 2,5 mg/kg (une seule mère a produit une portée vivante), mais les quelques rejetons du groupe mise bas vaginale sous 2,5 mg/kg présentaient une baisse du poids à la naissance et une baisse encore plus marquée du gain de poids subséquent que les rejetons du groupe sous 0,5 mg/kg. Dans les deux groupes, on observait un léger retard de l'ouverture des yeux. On a estimé que les effets observés chez les rejetons des groupes sous 0,5 et 2,5 mg/kg résultaient de la toxicité maternelle.

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

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

On observait chez les animaux traités de légers effets toxiques (baisse temporaire du gain de

poids corporel chez les mâles; perte de poids au début chez les femelles, accompagnée de faible consommation d'aliments, suivie de surcompensation). Les deux sexes présentaient une agitation modérée à grave, persistant 8 heures ou plus après administration.

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

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

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

### **Tératogénèse**

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

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

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

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

On observait excitation et agitation réversibles après 3 ou 4 jours de traitement sous 10



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

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

### **Toxicité périnatale et postnatale**

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

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

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

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

Dans le contexte de cette étude, la DSE pour la toxicité maternelle et pour le développement fœtal était de 0,1 mg/kg/jour.

### **Tolérance locale**

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

Le pramipexole en dose unique de 0,5 g appliqué à la peau intacte (pansement occlusif ou semi-occlusif) de lapins mâles n'était pas irritant. L'application de doses répétées de 0,1 g à

la peau de lapins mâles, sous occlusion durant 24 heures, 5 jours consécutifs, ne causait pas d'irritation cutanée, mais provoquait une irritation légère réversible sur la peau abîmée (abrasion).

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

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

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

#### RÉTINOPATHIE CHEZ LE RAT ALBINOS

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

## RÉFÉRENCES

- 1) Bouthenet ML, Souil E, Martres MP, Sokoloff P, Giros B, Schwartz JC. Localization of a dopamine D3 receptor mRNA in the rat brain using in situ hybridization histochemistry : Comparison with dopamine D2 receptor mRNA. *Brain Res* 1991; 564 :203-219.
- 2) Carter AJ, Müller RE. Pramipexole, a dopamine D2 autoreceptor agonist, decreases the extracellular concentration of dopamine in vivo. *Eur J Pharmacol* 1991; 200 :65-72.
- 3) Ensinger HA, Mierau J, Schneider FJ, Hammer R. Effect of a GTP analogue on the binding of pramipexole to the cloned human dopamine receptor subtypes D2, D3, D4. *Neuroscience Abstracts* 1994; 20 :526.
- 4) Mierau J, Schingnitz G. Biochemical and pharmacological studies on pramipexole, a potent and selective dopamine D2 receptor agonist. *Eur J Pharmacol* 1992; 215 :161-170.
- 5) Mierau J, Schneider FJ, Ensinger HA, Chio CL, Lajiness ME, Huff RM. Pramipexole binding and activation of cloned and expressed dopamine D2, D3 and D4 receptors. *Eur J Pharmacol* 1995; 290 :29-36.
- 6) Piercey MF, Hoffmann WE, Smith MW, Hyslop DK. Inhibition of dopamine neuron firing by pramipexole, a D3 receptor -preferring agonist : Comparison to other dopamine receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 1996; 312 :35-44.
- 7) Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics. *Nature* 1990; 347 : 146-151.
- 8) Stock B, Spiteller G. Metabolism of antiparkinson drugs. An example of competitive hydroxylation. *Arzneimittelforschung* 1979;29(4) :610-615. (R96-0702).
- 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 Feb 2000; 790 : 2.
  - 22) Schilling JC, Adamus WS, Palluk R. Neuroendocrine and side effect profile of pramipexole, a new dopamine receptor agonist, in humans. *Clin Pharmacol and Ther* 1992; 51 :541-548.
  - 23) Shannon KM, Bennett JP. Jr, Friedman, JH. Efficacy of pramipexole, a novel dopamine agonist, as monotherapy in mild to moderate Parkinson's disease. *Neurology* 1997; 49 :724- 728.
  - 24) Wright CE. et 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) Montplaisir J, Nicolas A, Denesle R, Gomez-Mancilla B. Restless legs syndrome improved by pramipexole: a double-blind randomized trial. *Neurology* 1999;52(5):938-943.

- P99-01071.
- 29) Thorpy M, Ehrenberg BL, Hening WA, Mahowald M, Malow BA, Phillips B, Richardson C, et al.  
Restless legs syndrome: detection and management in primary care. *Am Fam Physician* 2000;62(1):108-114. P00-02722.
  - 30) Montplaisir J, Denesle R, Petit D. Pramipexole in the treatment of restless legs syndrome: a follow-up study. *Eur J Neurol* 2000;7(Suppl 1):27-31. P00-03046.
  - 31) Lin S, Kaplan J, Burger C, Fredrickson P. Effect of pramipexole in the treatment of resistant
  - 32) Ferini-Strambi L, Restless legs syndrome augmentation and pramipexole treatment. *Sleep Medicine* 3(2002) S23-S25. P04-01098.
  - 33) Saletu M, Anderer P, Saletu-Zyhlarz G, Hauer C, Saletu B. Acute placebo-controlled sleep laboratory studies and clinical follow-up with pramipexole in restless legs syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252:185-194 P02-07549.
  - 34) Montplaisir J, Nicolas A, Godbout R, Walters A. Restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. Principles and Practice of Sleep Medicine, 3rd Edition, Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds.), Philadelphia, Saunders, 2000:742-752. P03-08139.
  - 35) Silber MH, Girish M, Izurieta R Pramipexole in the management of restless legs syndrome: an extended study. *Sleep* 2003;26(7):819-821. P03-10632.
  - 36) Winkelman JW, Johnston L Augmentation and tolerance with long-term pramipexole treatment of restless legs syndrome (RLS). *Sleep Med* 2004;5(1):9-14. P04-02403.
  - 37) Phillips B. Movement disorders: a sleep specialist's perspective. Proc from a Symp 'The Neurology of Special Populations' Held at the 30th Ann Mtg of the Southern Clinical Neurological Society, Ixtapa, 20 Jan 2003. *Neurology* 2004;62(5)(Suppl 2):S9-S16. P04-03554.
  - 38) Garcia-Borreguero D, Odin P, Schwarz C. Restless legs syndrome: an overview of the current understanding and management. *Acta Neurol Scand* 2004;109(5):303-317. P04-07652.
  - 39) Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, Buchfuhrer MJ, Earley CJ, Hening WA, Rye DB. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79(7):916-922. P04-07894.
  - 40) Littner MR, Kushida C, Anderson WM, Bailey D, Berry RB, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Li KK, Loubé DL, Morgenthaler T, Wise M. Practice parameters for the dopaminergic treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. *Sleep* 2004;27(3):557-559. P04-09734.
  - 41) Ondo W, Romanyshyn J, Vuong KD, Lai D. Long-term treatment of restless legs syndrome with dopamine agonists. *Arch Neurol* 2004;61:1393-1397. P04-09811.
  - 42) Stiasny-Kolster K, Oertel WH. Low-dose pramipexole in the management of restless legs syndrome: an open label trial. *Neuropsychobiology* 2004;50(1):65-70. P04-10143.

- 43) Hening WA, Walters AS, Rosen R, LeBroca C, Hirsch L, Dhar A, International RLS Study Group. The International RLS Study Group rating scale: a reliable and valid instrument for assessing severity of the restless legs syndrome. *Neurology* 2001;56(Suppl 3):A4 Abstr S02.001. R02-0195.
- 44) Montplaisir J, Lapierre O, Warnes H, Pelletier G. The treatment of the Restless Legs Syndrome with or without periodic leg movements in sleep. *Sleep* 1992;15(5):391-395. R02-0202.
- 45) Walters AS, International Restless Legs Synd. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121-132. R03-1146
- 46) Hening WA, Allen RP. Restless legs syndrome (RLS): the continuing development of diagnostic standards and severity measures. *Sleep Med* 2003;4:95-97 R03-1461.
- 47) Garcia-Borreguero D. Augmentation: understanding a key feature of RLS. *Sleep Med* 2004;5:5-6. R04-0446.
- 48) Rothdach AJ, Trenkwalder C, Habersack J, Keil U, Berger K. Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. *Neurology* 2000;54(5):1064-1068. R04-0954.
- 49) Hening W, Walters AS, Allen RP, Montplaisir J, Myers A, Ferini-Strambi L. Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study. *Sleep Med* 2004;5:237-246. R04-2090.
- 50) Abetz L, Allen R, Follet A, Washburn T, Earley C, Kirsch J, Knight H. Evaluating the quality of life of patients with restless legs syndrome. *Clin Ther* 2004;26(6):925-935. R04-2683.
- 51) Phillips B, Young T, Finn L, Asher K, Hening WA, Purvis C. Epidemiology of restless legs symptoms in adults. *Arch Intern Med* 2000;160:2137-2141.
- 52) Monographie MIRAPEX® (Pramipexole dihydrochloride monohydrate) comprimés. Boehringer Ingelheim (Canada) Ltd. Date de révision: 19 mars 2020. N° de contrôle: 234378

### PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS

Pr **APO-PRAMIPEXOLE**

**Comprimés de dichlorhydrate de pramipexole  
monohydraté**

Norme Apotex

La présente notice est la partie III d'une monographie en trois parties du produit APO-PRAMIPEXOLE publiée lorsque le médicament a été approuvé pour vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. La notice est un résumé qui ne donne pas tous les renseignements sur le produit APO-PRAMIPEXOLE. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour toute question concernant le médicament.

#### AU SUJET DU MÉDICAMENT

##### Indications :

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

APO-PRAMIPEXOLE est utilisé dans le traitement des symptômes modérés à graves du syndrome des jambes sans repos, symptômes qui apparaissent sans raison connue. Les signes et les symptômes du syndrome des jambes sans repos sont les suivants : un besoin irrésistible de bouger les jambes, habituellement accompagné ou causé par une sensation inconfortable et désagréable dans les jambes; les symptômes se manifestent ou deviennent plus graves durant les périodes de repos ou d'inactivité; les symptômes sont partiellement ou entièrement soulagés avec le mouvement (par la marche ou l'étirement) du moins aussi longtemps que se poursuit l'activité; les symptômes sont plus graves ou se manifestent seulement au cours de la soirée ou de la nuit. Vous pouvez également avoir de la difficulté à vous endormir ou vous faites des mouvements brusques avec vos jambes et/ou vos bras pendant votre sommeil.

##### Mode d'action :

APO-PRAMIPEXOLE appartient à la famille des « agonistes dopaminergiques ». APO-PRAMIPEXOLE rétablit partiellement le déséquilibre chimique dans la région du cerveau affectée par la maladie de Parkinson.

##### Contre-indications :

Allergie à APO-PRAMIPEXOLE ou à l'un des ingrédients non médicinaux du médicament (voir la liste ci-dessous).

APO-PRAMIPEXOLE n'est pas recommandé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans.

##### Ingrédient médicinal :

Dichlorhydrate de pramipexole monohydraté

##### Ingrédients non médicinaux :

Stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon de maïs.

##### Formes pharmaceutiques offertes :

Comprimés APO-PRAMIPEXOLE: 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1,0 mg, 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 tout en prenant APO-PRAMIPEXOLE. Vous ne devez pas conduire, faire fonctionner de la machinerie ni accomplir des activités exigeant de la vigilance puisque vous vous exposez ou exposez d'autres personnes à des blessures graves ou à la mort. Cet état de sommeil soudain a été signalé également chez des patients qui prenaient d'autres médicaments antiparkinsoniens de la même catégorie.**

Des études menées auprès de personnes atteintes de la maladie de Parkinson démontrent qu'elles présentent un risque accru de mélanome (sorte de cancer de la peau) par rapport aux personnes non parkinsoniennes. On ignore si ce problème est associé à la maladie de Parkinson elle-même ou aux médicaments utilisés contre la maladie. APO-PRAMIPEXOLE est l'un des médicaments utilisés pour traiter la maladie de Parkinson; par conséquent, les patients qui prennent APO-PRAMIPEXOLE devraient subir régulièrement un examen de la peau.

## INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

Les patients et les aidants devraient être avisés de ce qui suit :

- des comportements anormaux tels que la dépendance au jeu, l'augmentation de la libido, une activité sexuelle excessive, les achats compulsifs ou la frénésie alimentaire ont été signalés. Ces changements ont également été signalés chez des patients qui prennent d'autres médicaments antiparkinsoniens de la même catégorie;
- 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.
- vous ne devez pas réduire la dose qui vous a été prescrite ou cesser de prendre APO-PRAMIPEXOLE sans consulter votre médecin étant donné que vous pourriez éprouver une série de symptômes de sevrage (appelée syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques). Avisez votre médecin si vous présentez des symptômes tels que dépression, apathie, anxiété, fatigue, transpiration, crises de panique, insomnie, irritabilité ou douleur après avoir cessé de prendre ou réduit la dose d'APO-PRAMIPEXOLE. Si le problème persiste au-delà de quelques semaines, votre médecin devra peut-être ajuster votre dose;
- vous ne devez pas cesser soudainement de prendre ou réduire la dose de médicaments antiparkinsoniens, y compris APO-PRAMIPEXOLE, sans consulter votre médecin. Si vous cessez soudainement de prendre APO-PRAMIPEXOLE, vous pourriez présenter des symptômes semblables à un trouble neurologique (syndrome malin des neuroleptiques). Les symptômes peuvent être graves et comprendre fièvre, raideur musculaire, confusion, tension artérielle instable, augmentation de la fréquence cardiaque et état de conscience diminué (par exemple un coma).

Avant de commencer à prendre APO-PRAMIPEXOLE parlez à votre médecin ou votre pharmacien en cas de :

- problèmes de santé, particulièrement au niveau des reins ou de la tension artérielle;
- problèmes inhabituels reliés aux yeux ou à la vue;
- vous avez déjà pris APO-PRAMIPEXOLE et ne vous sentiez pas bien;
- allergies ou réactions aux aliments ou aux médicaments;
- grossesse en cours ou prévue;
- allaitement;
- prise de médicaments, avec ou sans ordonnance;
- souffrez de troubles psychotiques;
- conduite automobile ou tâches dangereuses au travail.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

APO-PRAMIPEXOLE peut modifier l'effet de certains médicaments, et certains médicaments peuvent modifier l'effet d'APO-PRAMIPEXOLE. Ne prenez aucun autre médicament, y compris les produits en vente libre et ceux faits à base de plantes médicinales, sauf sur l'avis de votre médecin. Vous devez aviser tout autre médecin, dentiste ou pharmacien que vous consultez du fait que vous prenez APO-PRAMIPEXOLE.

Les médicaments qui peuvent interagir avec APO-PRAMIPEXOLE comprennent :

- lévodopa/carbidopa (agents utilisés pour traiter la maladie de Parkinson). APO-PRAMIPEXOLE peut accroître la fréquence des hallucinations;
- amantadine (agent utilisé pour traiter la maladie de Parkinson et des infections virales);
- médicaments utilisés pour traiter les ulcères (tels que la cimétidine et la ranitidine);
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension et la douleur thoracique (tels que le diltiazem et le vérapamil);
- triamétérène (agent utilisé pour traiter la rétention de liquide chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque);
- quinidine (agent utilisé pour traiter les troubles de rythme cardiaque);
- quinine (agent utilisé pour traiter la malaria);
- médicaments antipsychotiques (tels que les agonistes dopaminergiques comme par exemple les phénothiazines, les butyrophénones, les thioxathines et le



## INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE

métoclopramide). APO-PRAMIPEXOLE peut aggraver vos symptômes psychotiques;

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

### BON USAGE DU MÉDICAMENT

#### Posologie usuelle

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

APO-PRAMIPEXOLE doit être pris en doses égales, trois fois par jour, tel que prescrit par votre médecin. La posologie de départ est de 0,125 mg, trois fois par jour. Il faut ensuite augmenter la posologie graduellement, pas plus souvent que tous les 5 à 7 jours. Il est important que votre médecin augmente graduellement votre posologie d'APO-PRAMIPEXOLE afin d'éviter les effets secondaires et obtenir le meilleur effet thérapeutique possible. Votre dose sera probablement modifiée chaque semaine jusqu'à ce que vous et votre médecin trouviez la dose qui vous convient. Assurez-vous de n'utiliser que la teneur de comprimés prescrite par votre médecin. La dose maximale recommandée d'APO-PRAMIPEXOLE est de 4,5 mg par jour. On recommande une posologie plus faible pour les patients atteints de maladie des reins.

Votre médecin pourrait décider de diminuer votre dose de lévodopa pour prévenir certains effets secondaires excessifs et s'assurer que vous obteniez le meilleur résultat possible des deux médicaments. Soyez bien attentif aux instructions de votre médecin, et ne modifiez jamais vous-même la dose de l'un des deux médicaments.

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

Vous pouvez prendre APO-PRAMIPEXOLE sans nourriture, ou bien avec de la nourriture si le médicament vous irrite l'estomac.

#### **Syndrome des jambes sans repos**

La dose initiale recommandée d'APO-PRAMIPEXOLE est 0,125 mg une fois par jour (2 à 3 heures avant le coucher) tel que prescrit par votre médecin. Au besoin, votre médecin pourra changer la dose aux 4 à 7 jours pour obtenir le meilleur effet thérapeutique. Les comprimés devraient être avalés avec de l'eau et peuvent être pris avec ou sans nourriture. La dose maximale recommandée d'APO-PRAMIPEXOLE est de 0,50 mg par jour.

N'arrêtez pas soudainement de prendre APO-PRAMIPEXOLE, car vos symptômes du syndrome des jambes sans repos pourraient s'aggraver. S'il est nécessaire d'arrêter de prendre votre médicament, parlez-en à votre médecin et faites-le graduellement.

#### Surdosage :

**Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-PRAMIPEXOLE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.**

Veillez toujours apporter le contenant étiqueté des comprimés APO-PRAMIPEXOLE avec vous peu importe si celui-ci est vide.

#### Dose manquée :

Si vous avez oublié une dose, prenez un comprimé aussitôt que vous y pensez puis continuez comme d'habitude. Toutefois, s'il est presque temps de prendre la prochaine dose, sautez la dose manquée et prenez plutôt la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas plus d'une dose à la fois.

APO-PRAMIPEXOLE a été prescrit pour votre usage personnel. N'en donnez à personne d'autre, même si vous pensez que la personne présente la même maladie que vous.

### RÉACTIONS INDÉSIRABLES ET COMMENT RÉAGIR

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

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

- APO-PRAMIPEXOLE peut causer des effets indésirables tels que nausée, constipation, somnolence, étourdissements, rêves anormaux, amnésie (perte de mémoire), fatigue, faiblesse musculaire, agitation, diminution du poids, perte

**INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE**

d'appétit, augmentation du poids, hoquets, blessure accidentelle, confusion, élévation du taux de cholestérol, comportement agressif, pneumonie, comportement anormal (symptômes de troubles du contrôle des impulsions et compulsions), hyperphagie (trop manger), maux de tête, hyperkinésie (hyperactivité inhabituelle), dystonie (incapacité à garder le corps et le cou à la verticale et droit (dystonie axiale)), en particulier flexion de la tête et du cou (également appelée antécolis), antéflexion du bas du dos (également appelée camptocormie) ou flexion latérale du dos (également appelée pleurothotonos ou syndrome de Pise), évanouissements, trouble visuel y compris vision double, vision trouble et diminution de l'acuité visuelle, essoufflement, vomissement, insuffisance cardiaque, oedème périphérique (enflure des mains, des chevilles ou des pieds).

- APO-PRAMIPEXOLE n'affecte généralement pas les activités normales des patients. Toutefois, certaines personnes peuvent se sentir étourdies ou endormies avec la prise d'APO-PRAMIPEXOLE, plus particulièrement au cours des premières semaines de traitement.
- Si vous prenez APO-PRAMIPEXOLE pour le traitement du syndrome des jambes sans repos, vous remarquerez peut-être une aggravation de vos symptômes tôt le matin ou au cours de l'après-midi ou au début de la soirée. Si cela se produit, veuillez en aviser votre médecin.

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES – INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme / effet		Parlez à votre médecin ou à votre		Cessez le médicament et appelez votre médecin
		Cas graves	Tous les cas	
<b>Courant</b>	Dyskinésie (difficulté à faire des mouvements)		√	

<b>EFFETS SECONDAIRES GRAVES – INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE</b>				
Symptôme / effet		Parlez à votre médecin ou à votre		Cessez le médicament et appelez votre médecin
		Cas graves	Tous les cas	
	Hallucinations (voir, entendre,		√	
	Insomnie (difficulté à		√	
	Tension artérielle basse avec étourdissements en se relevant d'une position couchée. Vous pourriez éprouver un malaise, des		√	
<b>Peu courant</b>	Changements de comportement, comme : dépendance au jeu, achats compulsifs, changement de la libido ou de l'activité		√	
	Délire (idée fausse persistant malgré la preuve		√	
	Paranoïa (anxiété et peur irrationnelles		√	
	Endormissement subit		√	

**INFORMATIONS IMPORTANTES À LIRE**

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES –  
INCIDENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Parlez à votre médecin ou à votre		Cessez le médicament et appelez le médecin
		Cas graves	Tous les cas	
	Hypersensibilité (réaction allergique avec symptômes tels que boursoufflements rouges et irrités, enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer,			✓
Inconnu	Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques : dépression, apathie, anxiété, fatigue, transpiration, crises de panique, insomnie, irritabilité ou douleur après avoir cessé de prendre le médicament ou réduit la dose		✓	

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

**RANGEMENT DU MÉDICAMENT**

- APO-PRAMIPEXOLE doit être rangé à température ambiante, entre 15°C à 30 °C.
- La date de péremption du médicament est inscrite sur l'emballage. N'utilisez pas le médicament après cette date.
- Rangez ce médicament hors de portée des enfants.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitez le site Web des déclarations des effets Indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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 INFORMATIONS**

**Pour en savoir davantage au sujet d'APO-PRAMIPEXOLE :**

- communiquez avec votre professionnel de la santé;
- Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé (qui contient l'information du consommateur), en visitant le site Web de Santé Canada ([https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search\\_recherche](https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search_recherche)). Vous pouvez obtenir qui les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.ca/produits>), ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

La présente notice a été rédigée par Apotex inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9.

Date de révision : 15 mars 2021