1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

SIFROL® 0,088 mg comprimés
SIFROL® 0,18 mg comprimés
SIFROL® 0,35 mg comprimés
SIFROL® 0,7 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

SIFROL 0,088 mg comprimés
Chaque comprimé contient 0,125 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalant à 0,088 mg de pramipexole.

SIFROL 0,18 mg comprimés
Chaque comprimé contient 0,25 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalant à 0,18 mg de pramipexole.

SIFROL 0,35 mg comprimés
Chaque comprimé contient 0,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalant à 0,35 mg de pramipexole.

SIFROL 0,7 mg comprimés
Chaque comprimé contient 1,0 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté équivalant à 0,7 mg de pramipexole.

NB : Dans la littérature, les doses de pramipexole sont toujours exprimées par rapport à la forme sel. Dans ce texte, les doses seront exprimées à la fois pour la forme base et la forme sel (entre parenthèses).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

SIFROL 0,088 mg comprimés
Les comprimés sont blancs, plats, ronds et comportent un code gravé (sur une face, le code P6 et sur l'autre face le symbole du laboratoire Boehringer Ingelheim).

SIFROL 0,18 mg comprimés
Les comprimés sont blancs, plats, ovales, avec une barre de sécabilité sur les deux faces et comportent un code gravé (sur une face le code P7, et sur l'autre face le symbole du laboratoire Boehringer Ingelheim).
Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales.

SIFROL 0,35 mg comprimés
Les comprimés sont blancs, plats, ovales, avec une barre de sécabilité sur les deux faces et comportent un code gravé (sur une face le code P8, et sur l'autre face le symbole du laboratoire Boehringer Ingelheim).
Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales.

SIFROL 0,7 mg comprimés
Les comprimés sont blancs, plats, ronds, avec une barre de sécabilité sur les deux faces et comportent un code gravé (sur une face le code P9, et sur l'autre face le symbole du laboratoire Boehringer Ingelheim).
Les comprimés peuvent être divisés en deux parties égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

SIFROL est indiqué chez les adultes pour le traitement des symptômes et signes de la maladie de Parkinson idiopathique, en monothérapie (sans lévodopa) ou en association à la lévodopa, quand lorsqu'au cours de l'évolution de la maladie, au stade avancé, l'effet de la lévodopa s'épuise ou devient inconstant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « *on-off* »).

SIFROL est indiqué chez les adultes pour le traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré à sévère à des doses allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) (voir rubrique 4.2.).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Maladie de Parkinson

Fractionner la dose journalière totale en trois prises égales.

Traitement initial
La dose quotidienne doit être augmentée progressivement tous les 5 à 7 jours en commençant par la dose de 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour. À condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables, la dose sera ajustée jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal.

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

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,3 mg de la forme base (4,5 mg de la forme sel) par jour.
Cependant, il est à noter que l'incidence des cas de somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,1 mg/jour de la forme base (1,5 mg/jour de la forme sel) (voir rubrique 4.8).

Traitement d'entretien
La posologie individuelle de pramipexole doit être comprise entre 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) et au maximum 3,3 mg de la forme base (4,5 mg de la forme sel) par jour. Pendant la phase d'adaptation de dose au cours d'études pivot, il a été montré que l'efficacité thérapeutique apparaissait à une dose journalière de 1,1 mg de la forme base (1,5 mg de la forme sel). Les adaptations de doses ultérieures doivent être réalisées en fonction de la réponse clinique et la survenue d'effets indésirables. Au cours des essais cliniques, 5 % des patients environ ont été traités à des doses quotidiennes inférieures à 1,1 mg de la forme base (1,5 mg de la forme sel). À un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,1 mg de la forme base (1,5 mg de la forme sel) par jour peuvent être nécessaires chez des patients lorsqu'une réduction de la dose de lévodopa est envisagée. Il est recommandé de réduire la dose de lévodopa pendant la phase d'adaptation de la dose de SIFROL et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (voir rubrique 4.5).

Arrêt du traitement
L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques ou un syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques. L'arrêt du traitement par pramipexole doit être progressif avec décroissance des doses de 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour jusqu'à la dose de 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour. La dose doit ensuite être diminuée de 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour (voir rubrique 4.4). La survenue d'un syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques peut néanmoins se produire malgré la diminution progressive, et une augmentation temporaire de la dose peut s'avérer nécessaire avant de réduire à nouveau progressivement la dose (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale
L'élimination du pramipexole est dépendante de la fonction rénale. Le schéma posologique recommandé en début de traitement est le suivant :

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 mL/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses n'est nécessaire.

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 mL/min, la dose journalière initiale de SIFROL doit être de 0,176 mg de forme base (0,25 mg de forme sel), fractionnée en deux prises de 0,088 mg de forme base chacune (0,125 mg de forme sel). La dose quotidienne de 1,57 mg de pramipexole base (2,25 mg de forme sel) ne doit pas être dépassée.

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

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

Insuffisance hépatique
Une insuffisance hépatique ne nécessite pas en principe de diminution de la posologie, puisqu'environ 90 % de la substance active est éliminée par voie rénale. Toutefois, l'influence potentielle d'une insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques de SIFROL n'a pas été évaluée.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de SIFROL chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de SIFROL dans la population pédiatrique dans l'indication de la maladie de Parkinson.

Syndrome des jambes sans repos

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

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

* si nécessaire

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

Arrêt du traitement
Étant donné que la dose quotidienne pour le traitement du syndrome des jambes sans repos n'excèdera pas 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel), le traitement par SIFROL peut être arrêté sans diminution progressive des doses. Dans un essai clinique contrôlé contre placebo de 26 semaines, un phénomène de rebond des symptômes du Syndrome des jambes sans repos (aggravation de la sévérité des symptômes par rapport à l'état initial) a été observé chez 10 % des patients (14 sur 135) après une interruption brutale du traitement. Cet effet est identique pour toutes les doses.

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

Insuffisance hépatique
Une insuffisance hépatique ne nécessite pas de diminution de la posologie, puisqu'environ 90 % de la substance active est éliminée par voie rénale.

Population pédiatrique
L'utilisation de SIFROL n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans en raison de l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité.

Maladie de Gilles de la Tourette

Population pédiatrique
L'utilisation de SIFROL n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, étant donné que l'efficacité et la sécurité n'ont pas été établies dans cette population. SIFROL ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents ayant une maladie de Gilles de la Tourette car le rapport bénéfice/risque est négatif pour cette maladie (voir rubrique 5.1).

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est recommandé de réduire la dose selon le schéma décrit à la rubrique 4.2 en cas d'utilisation de SIFROL chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisants rénaux.

Hallucinations
Les hallucinations sont un effet indésirable connu du traitement par les agonistes dopaminergiques et la lévodopa. Les patients doivent être informés de la possibilité de survenue d'hallucinations (le plus souvent visuelles).

Dyskinésies
À un stade avancé de la maladie de Parkinson, en association à la lévodopa, des dyskinésies peuvent apparaître lors de la phase initiale de traitement par SIFROL. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

Dystonie
Une dystonie axiale incluant un antécolis, une camptocormie et un pleurothotonus (syndrome de la Tour de Pise), a été occasionnellement rapportée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, après l'instauration du traitement par pramipexole ou lors de l'augmentation progressive de la dose. Même si la dystonie peut être un symptôme de la maladie de Parkinson, les symptômes de ces patients se sont améliorés suite à une diminution de la dose de pramipexole ou après l'arrêt du traitement. En cas de dystonie, le traitement dopaminergique doit faire l'objet d'une réévaluation et un ajustement de la dose de pramipexole doit être envisagé.

Accès de sommeil d'apparition soudaine et somnolence
L'administration de pramipexole a été associée à des cas de somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine, en particulier chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. Des accès de sommeil d'apparition soudaine survenant au cours des activités quotidiennes, parfois sans prodromes ou signes d'alarme, ont été rapportés peu fréquemment. Les patients traités par SIFROL doivent être informés de ce risque et de la nécessité d'être prudents lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines. De plus, une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être envisagées. En raison de possibles effets additifs, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution en cas d'association avec d'autres médicaments sédatifs ou l'alcool (voir rubriques 4.5, 4.7 et 4.8).

Troubles du contrôle des impulsions
Les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et les compulsions alimentaires chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, dont SIFROL. Une réduction de la dose / un arrêt progressif doit être envisagé(e) en cas de survenue de tels symptômes.

Manie et délire
Les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de manie et de délire. Les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue de manie et de délire chez les patients traités par pramipexole. Une réduction de la dose / un arrêt progressif doit être envisagé(e) en cas de survenue de tels symptômes.

Patients présentant des troubles psychotiques
Les patients présentant des troubles psychotiques ne doivent être traités par des agonistes dopaminergiques que si le bénéfice potentiel est supérieur au risque encouru. L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Surveillance ophtalmologique
Une surveillance ophtalmologique est recommandée à intervalles réguliers ou lorsque des troubles de la vision apparaissent.

Troubles cardiovasculaires sévères
En cas de troubles cardiovasculaires sévères, une attention particulière s'impose. Il est recommandé de contrôler la pression artérielle, en particulier au début du traitement, compte tenu du risque d'hypotension orthostatique associé au traitement dopaminergique.

Syndrome malin des neuroleptiques
Des symptômes évocateurs d'un syndrome malin des neuroleptiques ont été rapportés lors de l'arrêt brutal d'autres traitements dopaminergiques (voir rubrique 4.2).

Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques (SSAD)
Des cas de SSAD ont été rapportés avec des agonistes dopaminergiques, dont le pramipexole (voir rubrique 4.8). Pour arrêter le traitement chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, le pramipexole doit être diminué progressivement (voir rubrique 4.2). Des données limitées suggèrent que les patients présentant des troubles du contrôle des impulsions ou recevant une dose journalière élevée et/ou des doses cumulées élevées d'agonistes dopaminergiques pourraient être davantage exposés au risque de SSAD. Les symptômes de sevrage ne répondent pas à la lévodopa et peuvent inclure : apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs. Les patients doivent être informés du risque de survenue de symptômes de sevrage avant de réduire progressivement la dose de pramipexole et d'arrêter le traitement. Une surveillance étroite doit être mise en place pendant cette période. En cas de symptômes de sevrage sévères et/ou persistants, la reprise temporaire du traitement par pramipexole à la dose efficace la plus faible peut être envisagée.

Syndrome d'augmentation du syndrome des jambes sans repos
Le traitement du syndrome des jambes sans repos par le pramipexole peut provoquer un phénomène d'augmentation des symptômes. Le phénomène d'augmentation fait référence à une apparition plus précoce des symptômes le soir (voire même dans l'après-midi), à une aggravation des symptômes et à leur propagation à d'autres extrémités.
Le risque de phénomène d'augmentation des symptômes peut augmenter avec la dose. Avant le traitement, les patients doivent être informés du risque de phénomène d'augmentation des symptômes, et il doit leur être recommandé de contacter leur médecin en cas d'augmentation des symptômes. Si un phénomène d'augmentation des symptômes est suspecté, un ajustement de la dose à la dose efficace la plus faible ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés (voir rubriques 4.2 et 4.8).

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

Liaison aux protéines plasmatiques
Le taux de liaison du pramipexole aux protéines plasmatiques est très faible (< 20 %) et sa biotransformation est peu importante chez l'homme. Le risque d'interaction avec d'autres médicaments liés aux protéines plasmatiques ou éliminés par biotransformation est donc faible. Les médicaments anticholinergiques étant principalement éliminés par biotransformation, les interactions avec ce type de molécules sont peu probables bien qu'elles n'aient pas fait l'objet d'une étude spécifique. Il n'y a pas d'interaction pharmacocinétique avec la sélégiline et la lévodopa.

Inhibiteurs/compétiteurs de la voie d'élimination rénale active
La cimétidine réduit la clairance rénale du pramipexole d'environ 34 %, probablement par inhibition de la sécrétion tubulaire rénale active des produits cationiques. Par conséquent, les médicaments inhibant cette voie d'élimination rénale, ou éliminés par cette voie, tels que la cimétidine, l'amantadine, la mexilétine, la zidovudine, le cisplatine, la quinine et le procaïnamide peuvent interagir avec le pramipexole et entraîner une réduction de la clairance du pramipexole. En cas d'association avec l'un de ces médicaments, il est recommandé de réduire la dose de SIFROL.

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

En raison de possibles effets additifs, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec prudence en association avec d'autres médicaments sédatifs ou l'alcool (voir rubriques 4.4, 4.7 et 4.8).

Médicaments antipsychotiques
L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée (voir rubrique 4.4), par exemple, si des effets antagonistes peuvent être attendus.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
L'effet du traitement sur la grossesse et l'allaitement n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Les études menées chez des rats et des lapins n'ont pas montré d'effets tératogènes du pramipexole, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (voir rubrique 5.3). SIFROL ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue, c'est-à-dire si le bénéfice potentiel est jugé supérieur au risque pour le fœtus.

Allaitement
Le pramipexole inhibant la sécrétion de prolactine dans l'espèce humaine, il faut s'attendre à une inhibition de la lactation. Le passage du pramipexole dans le lait maternel n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Chez la rate, la concentration de la substance active marquée s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma.
En l'absence de données chez l'homme, SIFROL ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

Fertilité
Aucune étude sur l'effet du pramipexole sur la fertilité chez l'homme n'a été conduite. Dans les études chez l'animal, le pramipexole a affecté les cycles œstraux et réduit la fertilité des femelles comme cela est attendu avec un agoniste dopaminergique. Cependant, ces études n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité des mâles.

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

SIFROL peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Le traitement par pramipexole peut provoquer des hallucinations ou une somnolence.

Les patients traités avec SIFROL qui sont sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être prévenus qu'ils devront s'abstenir de conduire ou d'effectuer des activités qui pourraient les exposer ou exposer des tiers à des risques graves ou mortels en cas d'altération de leur vigilance (par exemple l'utilisation de machines) et ce, jusqu'à l'arrêt de ces symptômes (voir également rubriques 4.4, 4.5 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

L’analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1 923 patients sous pramipexole et 1 354 patients sous placebo, a montré que les effets indésirables imputables au produit ont été fréquents dans les deux groupes. 63 % des patients traités par du pramipexole et 52 % des patients sous placebo ont signalé au moins un effet indésirable.

La majorité des effets indésirables se manifeste généralement en début de traitement et la plupart d’entre eux tendent à disparaître même lorsque le traitement est poursuivi.

Au sein des classes de systèmes d’organes, les effets indésirables sont classés par ordre de fréquence (nombre attendu de patients qui présenteront l’effet indésirable), en utilisant la classification suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Maladie de Parkinson, effets indésirables les plus fréquents
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) chez les patients atteints de maladie de Parkinson et dont la fréquence a été plus élevée sous pramipexole que sous placebo sont : nausées, dyskinésies, hypotension, étourdissements, somnolence, insomnie, constipation, hallucinations, céphalées et fatigue. L’incidence de la somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,5 mg de pramipexole sel par jour (voir rubrique 4.2). L’effet indésirable le plus fréquent en association avec la lévodopa est la dyskinésie. Une hypotension peut survenir au début du traitement, en particulier quand la dose de pramipexole est augmentée trop rapidement.

Tableau 1 : Maladie de Parkinson

Système corporel	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			pneumonie		
Affections endocriniennes			sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique[1]		
Affections psychiatriques		insomnie hallucinations rêves anormaux confusion symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs	achats compulsifs jeu pathologique agitation hypersexualité idées délirantes trouble de la libido paranoïa délire consommation excessive de nourriture[1] hyperphagie[1]	manie	
Affections du système nerveux	somnolence sensation vertigineuse dyskinésie	céphalée	accès de sommeil d'apparition brutale amnésie hyperkinésie syncope		
Affections oculaires		altération de la vision notamment diplopie vision trouble et acuité visuelle diminuée			
Affections cardiaques			insuffisance cardiaque[1]		
Affections vasculaires		hypotension			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			dyspnée hoquet		
Affections gastro-intestinales	nausées	constipation vomissements			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			hypersensibilité prurit rash		
Affections des organes de reproduction et du sein				érection pénienne spontanée	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue œdème périphérique			syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs
Investigations		perte de poids y compris diminution de l'appétit	prise de poids		

1 Cet effet indésirable a été observé au cours de l'expérience acquise après la commercialisation. Avec un intervalle de confiance de 95 %, la catégorie de fréquence n'est pas supérieure à peu fréquent, mais peut être inférieure. Une estimation précise de la fréquence n'est pas possible car cet effet indésirable n'apparaît pas dans la base de données des essais cliniques incluant 2 762 patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par le pramipexole.

Syndrome des jambes sans repos, effets indésirables les plus fréquents
Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 5 %) chez les patients atteints de syndrome des jambes sans repos sont : nausées, céphalées, étourdissements et fatigue. Les cas de nausées et de fatigue rapportés sous SIFROL ont été plus fréquents chez les femmes

(respectivement 20,8 % et 10,5 %) que chez les hommes (6,7 % et 7,3 % respectivement).

Tableau 2 : Syndrome des jambes sans repos

Système corporel	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée
Infections et infestations			pneumonie[1]		
Affections endocriniennes			sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique[1]		
Affections psychiatriques		insomnie rêves anormaux	agitation confusion hallucinations trouble de la libido idées délirantes[1] hyperphagie[1] paranoïa[1] manie[1] délire[1] symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs[1] (tels que : achats compulsifs, jeu pathologique, hypersexualité, consommation excessive de nourriture)		
Affections du système nerveux	syndrome d'augmentation du syndrome des jambes sans repos	céphalée sensation vertigineuse somnolence	accès de sommeil d'apparition brutale syncope dyskinésie amnésie[1] hyperkinésie[1]		
Affections oculaires			altération de la vision notamment diplopie, vision trouble et acuité visuelle diminuée		
Affections cardiaques			insuffisance cardiaque[1]		
Affections vasculaires			hypotension		
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			dyspnée hoquet		
Affections gastro-intestinales	nausées	constipation vomissements			
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			hypersensibilité prurit rash		
Affection des organes de reproduction et du sein				érection pénienne spontanée	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue	œdème périphérique		syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques incluant apathie, anxiété, dépression, fatigue, sudation et douleurs
Investigations			perte de poids y compris diminution de l'appétit prise de poids		

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

Description de certains effets indésirables

Somnolence
L'administration de pramipexole est fréquemment associée à des cas de somnolence et plus rarement à une somnolence diurne marquée et à des accès de sommeil d'apparition soudaine (voir également rubrique 4.4).

Troubles de la libido
L'administration de pramipexole est peu fréquemment associée à des troubles de la libido (augmentation ou diminution).

Troubles du contrôle des impulsions
Le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et les compulsions alimentaires peuvent apparaître chez les patients traités par les agonistes dopaminergiques dont SIFROL (voir rubrique 4.4).

Lors d'une étude transversale, rétrospective et cas-témoins incluant 3 090 patients souffrant de la Maladie de Parkinson, 13,6 % de l'ensemble des patients qui ont reçu un traitement dopaminergique ou un traitement non-dopaminergique ont présenté des symptômes de troubles du contrôle des impulsions au cours des six derniers mois. Les manifestations observées comprenaient le jeu pathologique, les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et le comportement sexuel compulsif (hypersexualité). Les facteurs de risque indépendants possibles des troubles du contrôle des impulsions comprenaient les traitements dopaminergiques et les doses élevées de traitement dopaminergique, un âge ≤ 65 ans, ne pas être marié et les antécédents familiaux rapportés de comportements de jeu.

Syndrome de sevrage des agonistes dopaminergiques
Des effets indésirables non moteurs peuvent apparaître lorsque l'on diminue progressivement la dose ou que l'on arrête les agonistes dopaminergiques, tel que le pramipexole. Les symptômes comprennent l'apathie, l'anxiété, la dépression, la fatigue, une sudation et des douleurs (voir rubrique 4.4).

Insuffisance cardiaque
Au cours des essais cliniques et de l'expérience acquise depuis la commercialisation, l'insuffisance cardiaque a été rapportée chez des patients traités par pramipexole. Au cours d'une étude pharmacoépidémiologique, il a été observé une augmentation du risque d'insuffisance cardiaque lors de l'administration de pramipexole par rapport à sa non administration (risque relatif observé 1,86 ; IC 95 %, 1,21-2,85).

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucune donnée clinique n'est disponible quant au surdosage massif. On pourrait s'attendre à des effets indésirables liés aux propriétés pharmacodynamiques d'un agoniste dopaminergique, à type de nausées, vomissements, hyperkinésie, hallucinations, agitation et hypotension. Il n'existe pas d'antidote connu des agonistes dopaminergiques. En cas de signes de stimulation du système nerveux central, un neuroleptique peut être indiqué. Le traitement du surdosage repose sur des mesures générales de réanimation, avec lavage gastrique, remplissage vasculaire, administration de charbon actif et une surveillance électrocardiographique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiparkinsoniens, agonistes dopaminergiques, Code ATC : N04BC05

Mécanisme d'action
Le pramipexole est un agoniste dopaminergique qui se fixe avec une forte sélectivité et une forte spécificité sur les récepteurs dopaminergiques D2 au sein desquels il présente une affinité préférentielle pour les récepteurs D3 et exerce une activité intrinsèque complète.

Le pramipexole atténue les déficits moteurs parkinsoniens en stimulant les récepteurs dopaminergiques du striatum. Les études effectuées chez l'animal ont montré qu'il inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

Le mécanisme d'action du pramipexole dans le traitement du syndrome des jambes sans repos n'est pas connu. Les données neuropharmacologiques suggèrent que le système dopaminergique est impliqué dans ce syndrome.

Effets pharmacodynamiques
Chez des volontaires, on a noté une diminution dose-dépendante de la sécrétion de prolactine. Au cours d'un essai clinique chez des volontaires sains, dans lequel les doses de SIFROL comprimés à libération prolongée ont été augmentées plus rapidement (tous les 3 jours) que ce qui est recommandé, jusqu'à la dose de 3,15 mg de pramipexole base (4,5 mg de sel) par jour, une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque a été observée. Ces effets n'ont pas été observés au cours des essais menés chez des patients.

Efficacité et sécurité cliniques dans la maladie de Parkinson
Le pramipexole corrige les signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Des études cliniques contrôlées contre placebo ont inclus environ 1 800 patients à un stade I-V selon la classification de Hoehn et Yahr traités par le pramipexole. Parmi ces patients, environ 1 000 présentaient un stade plus avancé de la maladie, étaient traités en association avec la lévodopa et souffraient de complications motrices.

Au cours des études cliniques contrôlées, l'efficacité du pramipexole aux stades précoce et avancé de la maladie de Parkinson a été maintenue pendant 6 mois environ. Dans des études ouvertes de suivi menées sur des périodes de plus de trois ans, il n'y a pas eu de diminution de l'efficacité.

Au cours d'une étude clinique contrôlée en double aveugle versus lévodopa, d'une durée de deux ans, le traitement initial par pramipexole a significativement retardé la survenue des complications motrices et a réduit leur fréquence. Ce retard de survenue des complications motrices sous pramipexole doit être mis en balance avec une amélioration plus importante de la fonction motrice avec la lévodopa (mesurée par la différence moyenne dans le score UPDRS). Dans le groupe pramipexole, l'incidence globale des hallucinations et des cas de somnolence était généralement plus élevée au cours de la phase d'adaptation de la dose. Cependant, il n'y pas eu de différence significative au cours de la phase d'entretien. Ces points doivent être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement par le pramipexole chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

Population pédiatrique
L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec SIFROL dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Efficacité et sécurité cliniques dans le syndrome des jambes sans repos
L'efficacité du pramipexole a été évaluée dans quatre essais cliniques contrôlés contre placebo chez environ 1 000 patients atteints de syndrome idiopathique des jambes sans repos, d'intensité modérée à très sévère.

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

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

L'efficacité à long terme a été évaluée dans un essai clinique contrôlé contre placebo. Après 26 semaines de traitement, il a été observé une diminution moyenne ajustée du score total de RLSRS de 13,7 et 11,1 points, respectivement dans les groupes pramipexole et placebo, avec une différence moyenne entre traitements statistiquement significative ($p = 0,008$) de -2,6. Les taux des répondeurs CGI-I (bien améliorés, très améliorés) ont été de 50,3 % (80 sur159) et 68,5 % (111 sur 162), respectivement sous placebo et pramipexole ($p = 0,001$) correspondant à un nombre de patients à traiter (NNT) de 6 patients (IC 95 % : 3,5 ; 13,4).

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

Efficacité et sécurité cliniques dans la maladie de Gilles de la Tourette
L'efficacité du pramipexole (0,0625-0,5 mg/jour) chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans atteints de la maladie de Gilles de la Tourette a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique à doses flexibles, contrôlée contre placebo, randomisée, en double-aveugle d'une durée de 6 semaines. Au total, 63 patients ont été randomisés (43 dans le groupe pramipexole, 20 dans le groupe placebo). Le critère principal était la modification par rapport à l'état initial du score total des tics (Total Tic Score – TTS) sur l'échelle de sévérité globale des tics de Yale (Yale Global Tic Severity Scale – YGTSS). Aucune différence n'a été observée entre le pramipexole et le placebo pour le critère principal et les critères secondaires d'efficacité qui comprenaient le score total sur l'échelle YGTSS, l'impression globale d'amélioration du patient (Patient Global Impression of Improvement – PGI-I), l'impression globale clinique d'amélioration (Clinical Global Impression of Improvement – CGI-I) ou les impressions globales cliniques de la sévérité de la maladie (Clinical Global Impressions of Severity of Illness – CGI-S). Les événements indésirables survenant chez au moins 5 % des patients du groupe pramipexole et plus fréquemment que chez les patients sous placebo ont été : céphalée (27,9 %, 25 % sous placebo), somnolence (7,0 %, 5,0 % sous placebo), nausée (18,6 %, 10,0 % sous placebo), vomissements (11,6 %, 0,0 % sous placebo), douleur dans la partie supérieure de l'abdomen (7,0 %, 5,0 % sous placebo), hypotension orthostatique (9,3 %, 5,0 % sous placebo), myalgie (9,3 %, 5,0 % sous placebo), troubles du sommeil (7,0 %, 0,0 % sous placebo), dyspnée (7,0 %, 0,0 % sous placebo) et infection des voies respiratoires supérieures (7,0 %, 5,0 % sous placebo). D'autres événements indésirables significatifs ayant conduit à la sortie de l'essai clinique des patients qui recevaient le pramipexole ont été : état confusionnel, trouble de la parole et aggravation de l'état (voir rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

Distribution
Chez l'homme, le taux de liaison du pramipexole aux protéines est très faible (< 20 %) et le volume de distribution est important (400 L). Chez le rat, il a été observé des concentrations élevées dans le tissu cérébral (environ 8 fois supérieures aux concentrations plasmatiques).

Biotransformation
Chez l'homme, le pramipexole est faiblement métabolisé.

Élimination
Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Environ 90 % d'une dose marquée au carbone 14 est excrétée par voie rénale tandis que moins de 2 % sont retrouvés dans les selles. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 mL/min et la clairance rénale d'environ 400 mL/min. La demi-vie d'élimination (t½) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie en administration répétée ont montré que le pramipexole exerce des effets fonctionnels principalement au niveau de système nerveux central et du système génital femelle, probablement par exacerbation de son activité pharmacodynamique.

Des diminutions des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cochon nain, et chez le singe, il a été noté un effet hypotenseur.

Les effets potentiels du pramipexole sur les fonctions de reproduction ont été étudiés chez le rat et le lapin. Le pramipexole n'a pas montré d'effet tératogène chez le rat et le lapin, mais des effets embryotoxiques ont été mis en évidence chez le rat à des doses maternotoxiques. Étant donné le choix des espèces et le nombre limité de paramètres étudiés, les effets indésirables du pramipexole sur la grossesse et la fertilité masculine n'ont pas été totalement élucidés.

Un retard du développement sexuel (séparation préputiale et ouverture du vagin) a été observé chez les rats. La pertinence de ces données chez l'homme n'est pas connue.

Le pramipexole n'a pas montré d'effet génotoxique. Dans une étude de cancérogenèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies et des adénomes des cellules de Leydig, dus à l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette manifestation n'apparaît pas cliniquement pertinente pour l'homme. Au cours de la même étude, il a été observé que l'administration de pramipexole à des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg (de la forme sel) était associée à des dégénérescences de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière manifestation n'a pas été mise en évidence chez le rat pigmenté ni lors d'une étude de cancérogenèse de deux ans chez la souris albinos ni chez les autres espèces étudiées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Amidon de maïs
Silice colloïdale anhydre
Povidone K25
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes OPA/aluminium/PVC-aluminium.
Chaque plaquette contient 10 comprimés.
Étuis contenant 3 ou 10 plaquettes (30 ou 100 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Allemagne

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

SIFROL 0,088 mg comprimés
EU/1/97/050/001-002

SIFROL 0,18 mg comprimés
EU/1/97/050/003-004

SIFROL 0,35 mg comprimés
EU/1/97/050/011-012

SIFROL 0,7 mg comprimés
EU/1/97/050/005-006

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

Date de première autorisation : 14 octobre 1997
Date du dernier renouvellement : 14 octobre 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

14/03/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments
http://www.ema.europa.eu