

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Opryme 0,088 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé d'Opryme contient 0,088 mg de pramipexole base (soit de 0,125 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

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

Pour la liste complète des excipients, voir paragraphe 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

0,088 mg: comprimé blanc, rond, avec des bords biseautés et « P6 » gravé sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Opryme est indiqué pour le traitement des symptômes 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 inconsistant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « on-off »).

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. Le traitement doit commencer à la dose de 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme de sel) par jour, elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. A condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables, la dose sera ajustée jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal.

Schéma d'adaptation posologique d'Opryme				
Semaine	Posologie (mg de base)	dose/jour (mg de base)	posologie (mg de sel)	Dose/jour (mg de sel)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,54 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,3 mg de forme base (4,5 mg de 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 paragraphe 4.8).

Traitement d'entretien

La posologie individuelle 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). Pendant la phase d'adaptation de dose, au cours de trois études pivot, il a été montré que l'efficacité thérapeutique apparaissait à une dose journalière de 1,1 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses 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 forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,1 mg de forme base (1,5 mg de 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 d'Oprymeia et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (voir paragraphe 4.5).

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. 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 paragraphe 4.4).

Patients insuffisants rénaux

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

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses ne sont nécessaires.

Si la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la dose journalière initiale d'Oprymeia 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.

Si 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 en cours de traitement, il convient de réduire la dose journalière d'Oprymeia de façon proportionnelle à la diminution de la clairance de la créatinine: par exemple, si la clairance diminue de 30%, réduire la dose journalière d'Oprymeia 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.

Patients insuffisants hépatiques

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

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Oprymeia chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de Oprymeia dans la maladie de Parkinson pour une population pédiatrique n'est pas pertinente.

Maladie de Gilles de la Tourette

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou 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 au paragraphe 4.2. en cas d'utilisation d'Oprymea chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisamment 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

A 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 Oprymea. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

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 des 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 Oprymea doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines au cours du traitement par pramipexole. 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 paragraphes 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 le pramipexole. Une réduction de dosage/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 (cf. paragraphe 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 paragraphe 4.2).

Phénomène d'augmentation des symptômes

Des données de la littérature indiquent que le traitement d'autres pathologies par des médicaments dopaminergiques 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 phénomène d'augmentation des symptômes a été spécifiquement étudié dans un essai clinique contrôlé de 26 semaines. Le phénomène d'augmentation des symptômes a été observé chez 11,8% des patients du groupe pramipexole (N=152) et 9,4 % des patients du groupe placebo (N=149). L'analyse de Kaplan-Meier n'a pas montré de différence significative dans le délai d'apparition du phénomène d'augmentation des symptômes entre les groupes pramipexole et placebo.

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 produits 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 produits, il est recommandé de réduire la dose d'Opryme.

Association à la lévodopa

Lorsqu'Opryme est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de pramipexole il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa sans modifier la posologie des autres antiparkinsoniens.

En raison de possibles effets additifs, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution en association avec d'autres médicaments sédatifs ou l'alcool.

Médicaments antipsychotiques

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

4.6 Fécondité, 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, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (voir paragraphe 5.3). Oprymea 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

Oprymea inhibant la sécrétion de prolactine dans l'espèce humaine, il faut s'attendre à une inhibition de la lactation. Le passage d'Oprymea dans le lait maternel n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Chez la rate, la concentration du principe actif marqué s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma. En l'absence de données chez l'homme, il faut éviter d'utiliser Oprymea en cas d'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

Fécondité

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

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

Oprymea peut avoir une influence majeure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Le traitement par pramipexole peut provoquer des hallucinations ou une somnolence.

Les patients traités avec Oprymea 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 paragraphe 4.4, paragraphe 4.5 et paragraphe 4.8).

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par Oprymea: rêves anormaux, amnésie, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme l'augmentation de la prise de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique; insuffisance cardiaque, confusion, constipation, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, insomnie, désordres de la libido, nausées, oedème périphérique, paranoïa, pneumonie, prurit et rash et autres hypersensibilités, agitation; somnolence, accès de sommeil d'apparition soudaine, syncope, altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée, vomissement, perte de poids y compris diminution de l'appétit, prise de poids.

L'analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1923 patients sous Oprymea et 1354 patients sous placebo, a montré que les événements indésirables imputables au produit ont été fréquents dans les deux groupes. 63% des patients traités par Oprymea et 52% des patients sous placebo ont signalé au moins un événement indésirable.

Les tableaux 1 et 2 présentent la fréquence des effets indésirables lors des essais cliniques contrôlés contre placebo. Les effets indésirables reportés dans ces tableaux sont les effets ayant concernés 0,1% ou plus des patients traités par Oprymea et décrits significativement plus fréquemment chez ces derniers que chez ceux sous placebo, ou ceux considérés comme cliniquement pertinents. Néanmoins, la

majorité des effets indésirables ont été de sévérité légère à modérée. Ces troubles ont été fréquents en début de traitement et la plupart ont tendu à disparaître lors de la poursuite de celui-ci.

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 fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $1 < 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$).

Maladie de Parkinson, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints de maladie de Parkinson et dont la fréquence a été plus élevée sous Opryme, 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/jour (voir paragraphe 4.2). Les effets indésirables les plus fréquents en association avec la levodopa sont les dyskinésies. Une hypotension peut survenir au début du traitement, en particulier quand la dose d'Opryme est augmentée trop rapidement.

Tableau 1: Maladie de Parkinson

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquents	Pneumonie
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, confusion, hallucinations, insomnie
Peu fréquents	Augmentation de la prise de nourriture ¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie ¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, jeu pathologique, agitation
Troubles du système nerveux	
Très fréquents	Sensation vertigineuse, dyskinésie, somnolence
Fréquents	Céphalées
Peu fréquents	Amnésie, hyperkinésie, accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Affections oculaires	
Fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Troubles vasculaires	
Fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue, œdème périphérique
Investigations	
Fréquents	Perte de poids y compris diminution de l'appétit
Peu fréquents	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.

Maladie de l'autre pathologie, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints d'autre pathologie sont: nausées, céphalées, étourdissements et fatigue. Les cas de nausées et de fatigue sous Opryme 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: Autre pathologie

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	Pneumonie ¹
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, insomnie
Peu fréquents	Symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, comme l'augmentation de la prise de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique ¹ , état confusionnel, idées délirantes ¹ , hallucinations, hyperphagie ¹ , troubles de la libido, paranoïa ¹ , agitation
Troubles du système nerveux	
Fréquents	Sensation vertigineuse, céphalées, somnolence
Peu fréquents	Amnésie ¹ , dyskinésie, hyperkinésie ¹ , accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections oculaires	
Peu fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Troubles vasculaires	
Peu fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue
Peu fréquents	Œdème périphérique
Investigations	
Peu fréquents	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 de l'autre pathologie et traités par le pramipexole.

Somnolence

Le pramipexole est associé à des cas de somnolence (8,6%) et plus rarement à une somnolence diurne marquée et à des accès de sommeil d'apparition soudaine (0,1%). (voir paragraphe 4.4).

Troubles de la libido

Le pramipexole peut être associé 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 le Oprymea (voir rubrique 4.4).

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

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; CI 95%, 1,21-2,85).

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 et une surveillance électrocardiographique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: 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. Des expérimentations animales ont montré qu'il inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

Effets pharmacodynamiques

Chez les volontaires, on a noté une diminution dose-dépendante de la sécrétion de prolactine.

Efficacité clinique et sécurité dans la maladie de Parkinson

Oprymea corrige les signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Des études

cliniques contrôlées ont inclus environ 1 800 patients à un stade I-IV selon la classification de Hoehn et Yahr. Parmi ces patients, environ 1 000 présentaient un stade avancé de la maladie, étaient traités en association avec la lèvodopa et souffraient de troubles moteurs.

Au cours des études cliniques contrôlées, l'efficacité du traitement 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 lèvodopa, 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 lèvodopa (mesurée par la différence moyenne dans le score UPDRS). Dans le groupe pramipexole, l'incidence globale des hallucinations et des cas de somnolence était généralement plus élevée au cours de la phase de titration. Cependant, il n'y a 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 du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pramipexole dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Efficacité clinique et sécurité 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.

Elimination

Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Environ 90 % d'une dose marquée au carbone 14 est excrétée par voie rénale tandis que moins de 2 % sont retrouvés dans les selles. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 ml/min et la clairance rénale d'environ 400 ml/min. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité après doses répétées ont montré que le pramipexole exerce des effets fonctionnels principalement au niveau de système nerveux central et du système génital femelle, probablement par exacerbation de son activité pharmacodynamique.

Des diminutions des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cobaye, et chez le singe, il a été noté 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 pour ces deux espèces, mais des effets embryotoxiques ont été mis en évidence chez le rat à des doses maternotoxiques. Etant 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 carcinogénèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies et des adénomes de cellules de Leydig, dus à l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette manifestation n'apparaît pas cliniquement pertinente pour l'homme au cours de la même étude, il a été observé que l'administration de pramipexole à des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg (de la forme sel) était associée à des dégénérescences de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière manifestation n'a pas été mise en évidence chez le rat pigmenté ni lors d'une étude de carcinogénèse de deux ans chez la souris albinos ni chez les autres espèces étudiées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Amidon de maïs
Amidon de maïs prégelatinisé
Povidon K25
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (Al/feuille Al): 20, 30, 60, 90 ou 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières de destruction

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

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

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

20 comprimés: EU/1/08/469/001
30 comprimés: EU/1/08/469/002
60 comprimés: EU/1/08/469/003
90 comprimés: EU/1/08/469/004
100 comprimés: EU/1/08/469/005

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

Date de première autorisation: 12 septembre 2008
Date de dernier renouvellement: 9 avril 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Opryme 0,18 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé d'Opryme contient 0,18 mg de pramipexole base (soit de 0,25 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

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

Pour la liste complète des excipients, voir paragraphe 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

0,18 mg: comprimé blanc, ovale, avec des bords biseautés, un sillon de sécabilité sur les deux faces, et avec « P7 » gravé sur les deux moitiés d'une seule face. Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Opryme est indiqué pour le traitement des symptômes 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 inconsistant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « on-off »).

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. Le traitement doit commencer à la dose de 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme de sel) par jour, elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. A condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables, la dose sera ajustée jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal.

Schéma d'adaptation posologique d'Opryme				
Semaine	Posologie (mg de base)	dose/jour (mg de base)	posologie (mg de sel)	Dose/jour (mg de sel)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,54 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,3 mg de forme base

(4,5 mg de 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 paragraphe 4.8).

Traitement d'entretien

La posologie individuelle 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). Pendant la phase d'adaptation de dose, au cours de trois études pivot, il a été montré que l'efficacité thérapeutique apparaissait à une dose journalière de 1,1 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses 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 forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,1 mg de forme base (1,5 mg de 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 d'Oprymea et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (voir paragraphe 4.5).

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. 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 paragraphe 4.4).

Patients insuffisants rénaux

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

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses ne sont nécessaires.

Si la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la dose journalière initiale d'Oprymea 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.

Si 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 en cours de traitement, il convient de réduire la dose journalière d'Oprymea de façon proportionnelle à la diminution de la clairance de la créatinine: par exemple, si la clairance diminue de 30%, réduire la dose journalière d'Oprymea 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.

Patients insuffisants hépatiques

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

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Oprymea chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de Oprymea dans la maladie de Parkinson pour une population pédiatrique n'est pas pertinente.

Maladie de Gilles de la Tourette

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou 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 au paragraphe 4.2. en cas d'utilisation d'Oprymea chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisant 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

A 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 Oprymea. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

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 des 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 Oprymea doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines au cours du traitement par pramipexole. 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 paragraphes 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 le pramipexole. Une réduction de dosage/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 (cf. paragraphe 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 paragraphe 4.2).

Phénomène d'augmentation des symptômes

Des données de la littérature indiquent que le traitement d'autres pathologies par des médicaments dopaminergiques 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 phénomène d'augmentation des symptômes a été spécifiquement étudié dans un essai clinique contrôlé de 26 semaines. Le phénomène d'augmentation des symptômes a été observé chez 11,8% des patients du groupe pramipexole (N=152) et 9,4 % des patients du groupe placebo (N=149). L'analyse de Kaplan-Meier n'a pas montré de différence significative dans le délai d'apparition du phénomène d'augmentation des symptômes entre les groupes pramipexole et placebo.

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 produits 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 produits, il est recommandé de réduire la dose d'Opryme.

Association à la lévodopa

Lorsqu'Opryme est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de pramipexole il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa sans modifier la posologie des autres antiparkinsoniens.

En raison de possibles effets additifs, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution en association avec d'autres médicaments sédatifs ou l'alcool.

Médicaments antipsychotiques

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

4.6 Fécondité, 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, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (voir paragraphe 5.3). Oprymea 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

Oprymea inhibant la sécrétion de prolactine dans l'espèce humaine, il faut s'attendre à une inhibition de la lactation. Le passage d'Oprymea dans le lait maternel n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Chez la rate, la concentration du principe actif marqué s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma. En l'absence de données chez l'homme, il faut éviter d'utiliser Oprymea en cas d'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

Fécondité

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

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

Oprymea peut avoir une influence majeure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Le traitement par pramipexole peut provoquer des hallucinations ou une somnolence.

Les patients traités avec Oprymea 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 paragraphe 4.4, paragraphe 4.5 et paragraphe 4.8).

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par Oprymea: rêves anormaux, amnésie, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme l'augmentation de la prise de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique; insuffisance cardiaque, confusion, constipation, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, insomnie, désordres de la libido, nausées, oedème périphérique, paranoïa, pneumonie, prurit et rash et autres hypersensibilités, agitation; somnolence, accès de sommeil d'apparition soudaine, syncope, altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée, vomissement, perte de poids y compris diminution de l'appétit, prise de poids.

L'analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1923 patients sous Oprymea et 1354 patients sous placebo, a montré que les événements indésirables imputables au produit ont été fréquents dans les deux groupes. 63% des patients traités par Oprymea et 52% des patients sous placebo ont signalé au moins un événement indésirable.

Les tableaux 1 et 2 présentent la fréquence des effets indésirables lors des essais cliniques contrôlés contre placebo. Les effets indésirables reportés dans ces tableaux sont les effets ayant concernés 0,1%

ou plus des patients traités par Oprymea et décrits significativement plus fréquemment chez ces derniers que chez ceux sous placebo, ou ceux considérés comme cliniquement pertinents. Néanmoins, la majorité des effets indésirables ont été de sévérité légère à modérée. Ces troubles ont été fréquents en début de traitement et la plupart ont tendu à disparaître lors de la poursuite de celui-ci.

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 fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $1 < 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$).

Maladie de Parkinson, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints de maladie de Parkinson et dont la fréquence a été plus élevée sous Oprymea, 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/jour (voir paragraphe 4.2). Les effets indésirables les plus fréquents en association avec la levodopa sont les dyskinésies. Une hypotension peut survenir au début du traitement, en particulier quand la dose d'Oprymea est augmentée trop rapidement.

Tableau 1: Maladie de Parkinson

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquents	Pneumonie
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, confusion, hallucinations, insomnie
Peu fréquents	Augmentation de la prise de nourriture ¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie ¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, jeu pathologique, agitation
Troubles du système nerveux	
Très fréquents	Sensation vertigineuse, dyskinésie, somnolence
Fréquents	Céphalées
Peu fréquents	Amnésie, hyperkinésie, accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Affections oculaires	
Fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Troubles vasculaires	
Fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue, œdème périphérique
Investigations	
Fréquents	Perte de poids y compris diminution de l'appétit
Peu fréquents	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.

Maladie de l'autre pathologie, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints d'autre pathologie sont: nausées, céphalées, étourdissements et fatigue. Les cas de nausées et de fatigue sous Oprymeaa ont été plus fréquents chez le femmes (respectivement 20,8% et 10,5%) que chez les hommes (6,7% et 7,3% respectivement).

Tableau 2: Autre pathologie

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	Pneumonie ¹
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, insomnie
Peu fréquents	Symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, comme l'augmentation de la prise de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique ¹ , état confusionnel, idées délirantes ¹ , hallucinations, hyperphagie ¹ , troubles de la libido, paranoïa ¹ , agitation
Troubles du système nerveux	
Fréquents	Sensation vertigineuse, céphalées, somnolence
Peu fréquents	Amnésie ¹ , dyskinésie, hyperkinésie ¹ , accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections oculaires	
Peu fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Troubles vasculaires	
Peu fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue
Peu fréquents	Cedème périphérique
Investigations	
Peu fréquents	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 de l'autre pathologie et traités par le pramipexole.

Somnolence

Le pramipexole est associé à des cas de somnolence (8,6%) et plus rarement à une somnolence diurne marquée et à des accès de sommeil d'apparition soudaine (0,1%). (voir paragraphe 4.4).

Troubles de la libido

Le pramipexole peut être associé 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 le Oprymea (voir rubrique 4.4).

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

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; CI 95%, 1,21-2,85).

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 et une surveillance électrocardiographique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: 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. Des expérimentations animales ont montré qu'il inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

Effets pharmacodynamiques

Chez les volontaires, on a noté une diminution dose-dépendante de la sécrétion de prolactine.

Efficacité clinique et sécurité dans la maladie de Parkinson

Oprymeia corrige les signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Des études cliniques contrôlées ont inclus environ 1 800 patients à un stade I-IV selon la classification de Hoehn et Yahr. Parmi ces patients, environ 1 000 présentaient un stade avancé de la maladie, étaient traités en association avec la lèvodopa et souffraient de troubles moteurs.

Au cours des études cliniques contrôlées, l'efficacité du traitement 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 lèvodopa, 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 lèvodopa (mesurée par la différence moyenne dans le score UPDRS). Dans le groupe pramipexole, l'incidence globale des hallucinations et des cas de somnolence était généralement plus élevée au cours de la phase de titration. Cependant, il n'y a 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 du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pramipexole dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Efficacité clinique et sécurité 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 bioisponibilité 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 ($t_{1/2}$) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité après doses répétées ont montré que le pramipexole exerce des effets fonctionnels principalement au niveau de système nerveux central et du système génital femelle, probablement par exacerbation de son activité pharmacodynamique.

Des diminutions des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cobaye, et chez le singe, il a été noté 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 pour ces deux espèces, 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 carcinogénèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies et des adénomes de cellules de Leydig, dus à l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette manifestation n'apparaît pas cliniquement pertinente pour l'homme au cours de la même étude, il a été observé que l'administration de pramipexole à des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg (de la forme sel) était associée à des dégénérescences de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière manifestation n'a pas été mise en évidence chez le rat pigmenté ni lors d'une étude de carcinogénèse de deux ans chez la souris albinos ni chez les autres espèces étudiées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Amidon de maïs
Amidon de maïs prégelatinisé
Povidon K25
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (Al/feuille Al): 20, 30, 60, 90 ou 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières de destruction

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

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

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

20 comprimés: EU/1/08/469/006
30 comprimés: EU/1/08/469/007
60 comprimés: EU/1/08/469/008
90 comprimés: EU/1/08/469/009
100 comprimés: EU/1/08/469/010

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

Date de première autorisation: 12 septembre 2008
Date de dernier renouvellement: 9 avril 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Oprymea 0,35 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé d'Oprymea contient 0,35 mg de pramipexole base (soit de 0,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

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

Pour la liste complète des excipients, voir paragraphe 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

0,35 mg: comprimé blanc, ovale, avec des bords biseautés, un sillon de sécabilité sur les deux faces, et avec « P8 » gravé sur les deux moitiés d'une seule face. Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Oprymea est indiqué pour le traitement des symptômes 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 inconsistant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « on-off »).

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. Le traitement doit commencer à la dose de 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme de sel) par jour, elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. A condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables, la dose sera ajustée jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal.

Schéma d'adaptation posologique d'Oprymea				
Semaine	Posologie (mg de base)	dose/jour (mg de base)	posologie (mg de sel)	Dose/jour (mg de sel)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,54 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,3 mg de forme base

(4,5 mg de 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 paragraphe 4.8).

Traitement d'entretien

La posologie individuelle 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). Pendant la phase d'adaptation de dose, au cours de trois études pivot, il a été montré que l'efficacité thérapeutique apparaissait à une dose journalière de 1,1 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses 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 forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,1 mg de forme base (1,5 mg de 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 d'Oprymeia et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (voir paragraphe 4.5).

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. 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 paragraphe 4.4).

Patients insuffisants rénaux

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

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses ne sont nécessaires.

Si la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la dose journalière initiale d'Oprymeia 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.

Si 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 en cours de traitement, il convient de réduire la dose journalière d'Oprymeia de façon proportionnelle à la diminution de la clairance de la créatinine: par exemple, si la clairance diminue de 30%, réduire la dose journalière d'Oprymeia 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.

Patients insuffisants hépatiques

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

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Oprymeia chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de Oprymeia dans la maladie de Parkinson pour une population pédiatrique n'est pas pertinente.

Maladie de Gilles de la Tourette

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou 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 au paragraphe 4.2. en cas d'utilisation d'Oprymea chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisant 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

A 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 Oprymea. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

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 des 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 Oprymea doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines au cours du traitement par pramipexole. 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 paragraphes 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 le pramipexole. Une réduction de dosage/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 (cf. paragraphe 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 paragraphe 4.2).

Phénomène d'augmentation des symptômes

Des données de la littérature indiquent que le traitement d'autres pathologies par des médicaments dopaminergiques 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 phénomène d'augmentation des symptômes a été spécifiquement étudié dans un essai clinique contrôlé de 26 semaines. Le phénomène d'augmentation des symptômes a été observé chez 11,8% des patients du groupe pramipexole (N=152) et 9,4 % des patients du groupe placebo (N=149). L'analyse de Kaplan-Meier n'a pas montré de différence significative dans le délai d'apparition du phénomène d'augmentation des symptômes entre les groupes pramipexole et placebo.

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 produits 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 produits, il est recommandé de réduire la dose d'Opryme.

Association à la lévodopa

Lorsqu'Opryme est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de pramipexole il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa sans modifier la posologie des autres antiparkinsoniens.

En raison de possibles effets additifs, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution en association avec d'autres médicaments sédatifs ou l'alcool.

Médicaments antipsychotiques

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

4.6 Fécondité, 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, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (voir paragraphe 5.3). Oprymea 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

Oprymea inhibant la sécrétion de prolactine dans l'espèce humaine, il faut s'attendre à une inhibition de la lactation. Le passage d'Oprymea dans le lait maternel n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Chez la rate, la concentration du principe actif marqué s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma. En l'absence de données chez l'homme, il faut éviter d'utiliser Oprymea en cas d'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

Fécondité

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

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

Oprymea peut avoir une influence majeure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Le traitement par pramipexole peut provoquer des hallucinations ou une somnolence.

Les patients traités avec Oprymea qui sont sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent être prévenues 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 paragraphe 4.4, paragraphe 4.5 et paragraphe 4.8).

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par Oprymea: rêves anormaux, amnésie, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme l'augmentation de la prise de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique; insuffisance cardiaque, confusion, constipation, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, insomnie, désordres de la libido, nausées, oedème périphérique, paranoïa, pneumonie, prurit et rash et autres hypersensibilités, agitation; somnolence, accès de sommeil d'apparition soudaine, syncope, altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée, vomissement, perte de poids y compris diminution de l'appétit, prise de poids.

L'analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1923 patients sous Oprymea et 1354 patients sous placebo, a montré que les événements indésirables imputables au produit ont été fréquents dans les deux groupes. 63% des patients traités par Oprymea et 52% des patients sous placebo ont signalé au moins un événement indésirable.

Les tableaux 1 et 2 présentent la fréquence des effets indésirables lors des essais cliniques contrôlés contre placebo. Les effets indésirables reportés dans ces tableaux sont les effets ayant concernés 0,1% ou plus des patients traités par Oprymea et décrits significativement plus fréquemment chez ces derniers que chez ceux sous placebo, ou ceux considérés comme cliniquement pertinents. Néanmoins, la majorité des effets indésirables ont été de sévérité légère à modérée. Ces troubles ont été fréquents en

début de traitement et la plupart ont tendu à disparaître lors de la poursuite de celui-ci.

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 fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $<1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); très rares ($<1/10\ 000$).

Maladie de Parkinson, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints de maladie de Parkinson et dont la fréquence a été plus élevée sous Opryme, 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/jour (voir paragraphe 4.2). Les effets indésirables les plus fréquents en association avec la levodopa sont les dyskinésies. Une hypotension peut survenir au début du traitement, en particulier quand la dose d'Opryme est augmentée trop rapidement.

Tableau 1: Maladie de Parkinson

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquents	Pneumonie
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, confusion, hallucinations, insomnie
Peu fréquents	Augmentation de la prise de nourriture ¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie ¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, jeu pathologique, agitation
Troubles du système nerveux	
Très fréquents	Sensation vertigineuse, dyskinésie, somnolence
Fréquents	Céphalées
Peu fréquents	Amnésie, hyperkinésie, accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Affections oculaires	
Fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Troubles vasculaires	
Fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue, œdème périphérique
Investigations	
Fréquents	Perte de poids y compris diminution de l'appétit
Peu fréquents	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.

Maladie de l'autre pathologie, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints d'autre pathologie sont: nausées, céphalées, étourdissements et fatigue. Les cas de nausées et de fatigue sous Opryme 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: Autre pathologie

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	Pneumonie ¹
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, insomnie
Peu fréquents	Symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, comme l'augmentation de la prise de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique ¹ , état confusionnel, idées délirantes ¹ , hallucinations, hyperphagie ¹ , troubles de la libido, paranoïa ¹ , agitation
Troubles du système nerveux	
Fréquents	Sensation vertigineuse, céphalées, somnolence
Peu fréquents	Amnésie ¹ , dyskinésie, hyperkinésie ¹ , accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections oculaires	
Peu fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Troubles vasculaires	
Peu fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue
Peu fréquents	Œdème périphérique
Investigations	
Peu fréquents	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 de l'autre pathologie et traités par le pramipexole.

Somnolence

Le pramipexole est associé à des cas de somnolence (8,6%) et plus rarement à une somnolence diurne marquée et à des accès de sommeil d'apparition soudaine (0,1%). (voir paragraphe 4.4).

Troubles de la libido

Le pramipexole peut être associé 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 le Oprymea (voir rubrique 4.4).

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

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; CI 95%, 1,21-2,85).

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 et une surveillance électrocardiographique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: 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. Des expérimentations animales ont montré qu'il inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

Effets pharmacodynamiques

Chez les volontaires, on a noté une diminution dose-dépendante de la sécrétion de prolactine.

Efficacité clinique et sécurité dans la maladie de Parkinson

Oprymea corrige les signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Des études cliniques contrôlées ont inclus environ 1 800 patients à un stade I-IV selon la classification de Hoehn

et Yahr. Parmi ces patients, environ 1 000 présentaient un stade avancé de la maladie, étaient traités en association avec la lèvodopa et souffraient de troubles moteurs.

Au cours des études cliniques contrôlées, l'efficacité du traitement 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 lèvodopa, 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 lèvodopa (mesurée par la différence moyenne dans le score UPDRS). Dans le groupe pramipexole, l'incidence globale des hallucinations et des cas de somnolence était généralement plus élevée au cours de la phase de titration. Cependant, il n'y a 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 du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pramipexole dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Efficacité clinique et sécurité 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.

Elimination

Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Environ 90 % d'une dose marquée au carbone 14 est excrétée par voie rénale tandis que moins de 2 % sont retrouvés dans les selles. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 ml/min et la clairance rénale d'environ 400 ml/min. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité après doses répétées ont montré que le pramipexole exerce des effets fonctionnels principalement au niveau de système nerveux central et du système génital femelle, probablement par exacerbation de son activité pharmacodynamique.

Des diminutions des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cobaye, et chez le singe, il a été noté 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 teratogène pour ces deux espèces, mais des effets embryotoxiques ont été mis en évidence chez le rat à des doses maternotoxiques. Etant 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 carcinogénèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies et des adénomes de cellules de Leydig, dus à l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette manifestation n'apparaît pas cliniquement pertinente pour l'homme au cours de la même étude, il a été observé que l'administration de pramipexole à des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg (de la forme sel) était associée à des dégénérescences de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière manifestation n'a pas été mise en évidence chez le rat pigmenté ni lors d'une étude de carcinogénèse de deux ans chez la souris albinos ni chez les autres espèces étudiées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Amidon de maïs
Amidon de maïs prégelatinisé
Povidon K25
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (Al/feuille Al): 20, 30, 60, 90 ou 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières de destruction

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

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

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

20 comprimés: EU/1/08/469/011
30 comprimés: EU/1/08/469/012
60 comprimés: EU/1/08/469/013
90 comprimés: EU/1/08/469/014
100 comprimés: EU/1/08/469/015

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

Date de première autorisation: 12 septembre 2008
Date de dernier renouvellement: 9 avril 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Opryme 0,7 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé d'Opryme contient 0,7 mg de pramipexole base (soit de 1 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

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

Pour la liste complète des excipients, voir paragraphe 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

0,70 mg: comprimé blanc, rond, avec des bords biseautés, un sillon de sécabilité sur les deux faces, et avec « P9 » gravé sur les deux moitiés d'une seule face. Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Opryme est indiqué pour le traitement des symptômes 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 inconsistant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « on-off »).

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. Le traitement doit commencer à la dose de 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme de sel) par jour, elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. A condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables, la dose sera ajustée jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal.

Schéma d'adaptation posologique d'Opryme				
Semaine	Posologie (mg de base)	dose/jour (mg de base)	posologie (mg de sel)	Dose/jour (mg de sel)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,54 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,3 mg de forme base

(4,5 mg de 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 paragraphe 4.8).

Traitement d'entretien

La posologie individuelle 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). Pendant la phase d'adaptation de dose, au cours de trois études pivot, il a été montré que l'efficacité thérapeutique apparaissait à une dose journalière de 1,1 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses 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 forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,1 mg de forme base (1,5 mg de 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 d'Oprymea et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (voir paragraphe 4.5).

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. 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 paragraphe 4.4).

Patients insuffisants rénaux

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

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses ne sont nécessaires.

Si la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la dose journalière initiale d'Oprymea 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.

Si 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 en cours de traitement, il convient de réduire la dose journalière d'Oprymea de façon proportionnelle à la diminution de la clairance de la créatinine: par exemple, si la clairance diminue de 30%, réduire la dose journalière d'Oprymea 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.

Patients insuffisants hépatiques

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

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Oprymea chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de Oprymea dans la maladie de Parkinson pour une population pédiatrique n'est pas pertinente.

Maladie de Gilles de la Tourette

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou 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 au paragraphe 4.2. en cas d'utilisation d'Oprymea chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisant 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

A 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 Oprymea. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

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 des 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 Oprymea doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines au cours du traitement par pramipexole. 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 paragraphes 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 le pramipexole. Une réduction de dosage/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 (cf. paragraphe 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 paragraphe 4.2).

Phénomène d'augmentation des symptômes

Des données de la littérature indiquent que le traitement d'autres pathologies par des médicaments dopaminergiques 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 phénomène d'augmentation des symptômes a été spécifiquement étudié dans un essai clinique contrôlé de 26 semaines. Le phénomène d'augmentation des symptômes a été observé chez 11,8% des patients du groupe pramipexole (N=152) et 9,4 % des patients du groupe placebo (N=149). L'analyse de Kaplan-Meier n'a pas montré de différence significative dans le délai d'apparition du phénomène d'augmentation des symptômes entre les groupes pramipexole et placebo.

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 produits 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 produits, il est recommandé de réduire la dose d'Opryme.

Association à la lévodopa

Lorsqu'Opryme est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de pramipexole il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa sans modifier la posologie des autres antiparkinsoniens.

En raison de possibles effets additifs, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution en association avec d'autres médicaments sédatifs ou l'alcool.

Médicaments antipsychotiques

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

4.6 Fécondité, 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, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (voir paragraphe 5.3). Oprymea 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

Oprymea inhibant la sécrétion de prolactine dans l'espèce humaine, il faut s'attendre à une inhibition de la lactation. Le passage d'Oprymea dans le lait maternel n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Chez la rate, la concentration du principe actif marqué s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma. En l'absence de données chez l'homme, il faut éviter d'utiliser Oprymea en cas d'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

Fécondité

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

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

Oprymea peut avoir une influence majeure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Le traitement par pramipexole peut provoquer des hallucinations ou une somnolence.

Les patients traités avec Oprymea 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 paragraphe 4.4, paragraphe 4.5 et paragraphe 4.8).

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par Oprymea: rêves anormaux, amnésie, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme l'augmentation de la prise de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique; insuffisance cardiaque, confusion, constipation, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, insomnie, désordres de la libido, nausées, oedème périphérique, paranoïa, pneumonie, prurit et rash et autres hypersensibilités, agitation; somnolence, accès de sommeil d'apparition soudaine, syncope, altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée, vomissement, perte de poids y compris diminution de l'appétit, prise de poids.

L'analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1923 patients sous Oprymea et 1354 patients sous placebo, a montré que les événements indésirables imputables au produit ont été fréquents dans les deux groupes. 63% des patients traités par Oprymea et 52% des patients sous placebo ont signalé au moins un événement indésirable.

Les tableaux 1 et 2 présentent la fréquence des effets indésirables lors des essais cliniques contrôlés contre placebo. Les effets indésirables reportés dans ces tableaux sont les effets ayant concernés 0,1%

ou plus des patients traités par Oprymea et décrits significativement plus fréquemment chez ces derniers que chez ceux sous placebo, ou ceux considérés comme cliniquement pertinents. Néanmoins, la majorité des effets indésirables ont été de sévérité légère à modérée. Ces troubles ont été fréquents en début de traitement et la plupart ont tendu à disparaître lors de la poursuite de celui-ci.

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 fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $1 < 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$).

Maladie de Parkinson, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints de maladie de Parkinson et dont la fréquence a été plus élevée sous Oprymea, 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/jour (voir paragraphe 4.2). Les effets indésirables les plus fréquents en association avec la levodopa sont les dyskinésies. Une hypotension peut survenir au début du traitement, en particulier quand la dose d'Oprymea est augmentée trop rapidement.

Tableau 1: Maladie de Parkinson

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquents	Pneumonie
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, confusion, hallucinations, insomnie
Peu fréquents	Augmentation de la prise de nourriture ¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie ¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, jeu pathologique, agitation
Troubles du système nerveux	
Très fréquents	Sensation vertigineuse, dyskinésie, somnolence
Fréquents	Céphalées
Peu fréquents	Amnésie, hyperkinésie, accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Affections oculaires	
Fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Troubles vasculaires	
Fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue, œdème périphérique
Investigations	
Fréquents	Perte de poids y compris diminution de l'appétit
Peu fréquents	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.

Maladie de l'autre pathologie, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints d'autre pathologie sont: nausées, céphalées, étourdissements et fatigue. Les cas de nausées et de fatigue sous Oprymeaa ont été plus fréquents chez le femmes (respectivement 20,8% et 10,5%) que chez les hommes (6,7% et 7,3% respectivement).

Tableau 2: Autre pathologie

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	Pneumonie ¹
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, insomnie
Peu fréquents	Symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, comme l'augmentation de la prise de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique ¹ , état confusionnel, idées délirantes ¹ , hallucinations, hyperphagie ¹ , troubles de la libido, paranoïa ¹ , agitation
Troubles du système nerveux	
Fréquents	Sensation vertigineuse, céphalées, somnolence
Peu fréquents	Amnésie ¹ , dyskinésie, hyperkinésie ¹ , accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections oculaires	
Peu fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Troubles vasculaires	
Peu fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue
Peu fréquents	Cedème périphérique
Investigations	
Peu fréquents	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 de l'autre pathologie et traités par le pramipexole.

Somnolence

Le pramipexole est associé à des cas de somnolence (8,6%) et plus rarement à une somnolence diurne marquée et à des accès de sommeil d'apparition soudaine (0,1%). (voir paragraphe 4.4).

Troubles de la libido

Le pramipexole peut être associé 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 le Oprymea (voir rubrique 4.4).

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

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; CI 95%, 1,21-2,85).

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 et une surveillance électrocardiographique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: 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. Des expérimentations animales ont montré qu'il inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

Effets pharmacodynamiques

Chez les volontaires, on a noté une diminution dose-dépendante de la sécrétion de prolactine.

Efficacité clinique et sécurité dans la maladie de Parkinson

Oprymeia corrige les signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Des études cliniques contrôlées ont inclus environ 1 800 patients à un stade I-IV selon la classification de Hoehn et Yahr. Parmi ces patients, environ 1 000 présentaient un stade avancé de la maladie, étaient traités en association avec la lèvodopa et souffraient de troubles moteurs.

Au cours des études cliniques contrôlées, l'efficacité du traitement 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 lèvodopa, 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 lèvodopa (mesurée par la différence moyenne dans le score UPDRS). Dans le groupe pramipexole, l'incidence globale des hallucinations et des cas de somnolence était généralement plus élevée au cours de la phase de titration. Cependant, il n'y a 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 du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pramipexole dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Efficacité clinique et sécurité 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 bioisponibilité 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 ($t_{1/2}$) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité après doses répétées ont montré que le pramipexole exerce des effets fonctionnels principalement au niveau de système nerveux central et du système génital femelle, probablement par exacerbation de son activité pharmacodynamique.

Des diminutions des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cobaye, et chez le singe, il a été noté 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 pour ces deux espèces, 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 carcinogénèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies et des adénomes de cellules de Leydig, dus à l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette manifestation n'apparaît pas cliniquement pertinente pour l'homme au cours de la même étude, il a été observé que l'administration de pramipexole à des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg (de la forme sel) était associée à des dégénérescences de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière manifestation n'a pas été mise en évidence chez le rat pigmenté ni lors d'une étude de carcinogénèse de deux ans chez la souris albinos ni chez les autres espèces étudiées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Amidon de maïs
Amidon de maïs prégelatinisé
Povidon K25
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (Al/feuille Al): 20, 30, 60, 90 ou 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières de destruction

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

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

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

20 comprimés: EU/1/08/469/016
30 comprimés: EU/1/08/469/017
60 comprimés: EU/1/08/469/018
90 comprimés: EU/1/08/469/019
100 comprimés: EU/1/08/469/020

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

Date de première autorisation: 12 septembre 2008
Date de dernier renouvellement: 9 avril 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Oprymea 1,1 mg comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé d'Oprymea contient 1,1 mg de pramipexole base (soit de 1,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

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

Pour la liste complète des excipients, voir paragraphe 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

1,1 mg: comprimé blanc, rond, avec des bords biseautés et un sillon de sécabilité sur les deux faces. Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Oprymea est indiqué pour le traitement des symptômes 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 inconsistant et que des fluctuations de l'effet thérapeutique apparaissent (fluctuations de type fin de dose ou effets « on-off »).

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. Le traitement doit commencer à la dose de 0,264 mg de la forme base (0,375 mg de la forme de sel) par jour, elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. A condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables, la dose sera ajustée jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal.

Schéma d'adaptation posologique d'Oprymea				
Semaine	Posologie (mg de base)	dose/jour (mg de base)	posologie (mg de sel)	Dose/jour (mg de sel)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,54 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,3 mg de forme base (4,5 mg de 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 paragraphe 4.8).

Traitement d'entretien

La posologie individuelle 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). Pendant la phase d'adaptation de dose, au cours de trois études pivot, il a été montré que l'efficacité thérapeutique apparaissait à une dose journalière de 1,1 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses 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 forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,1 mg de forme base (1,5 mg de 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 d'Oprymeia et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (voir paragraphe 4.5).

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. 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 paragraphe 4.4).

Patients insuffisants rénaux

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

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses ne sont nécessaires.

Si la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 50 ml/min, la dose journalière initiale d'Oprymeia 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.

Si 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 en cours de traitement, il convient de réduire la dose journalière d'Oprymeia de façon proportionnelle à la diminution de la clairance de la créatinine: par exemple, si la clairance diminue de 30%, réduire la dose journalière d'Oprymeia 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.

Patients insuffisants hépatiques

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

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité de Oprymeia chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de Oprymeia dans la maladie de Parkinson pour une population pédiatrique n'est pas pertinente.

Maladie de Gilles de la Tourette

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou 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 au paragraphe 4.2. en cas d'utilisation d'Oprymea chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisant 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

A 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 Oprymea. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

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 des 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 Oprymea doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines au cours du traitement par pramipexole. 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 paragraphes 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 le pramipexole. Une réduction de dosage/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 (cf. paragraphe

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 paragraphe 4.2).

Phénomène d'augmentation des symptômes

Des données de la littérature indiquent que le traitement d'autres pathologies par des médicaments dopaminergiques 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 phénomène d'augmentation des symptômes a été spécifiquement étudié dans un essai clinique contrôlé de 26 semaines. Le phénomène d'augmentation des symptômes a été observé chez 11,8% des patients du groupe pramipexole (N=152) et 9,4 % des patients du groupe placebo (N=149). L'analyse de Kaplan-Meier n'a pas montré de différence significative dans le délai d'apparition du phénomène d'augmentation des symptômes entre les groupes pramipexole et placebo.

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 produits 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 produits, il est recommandé de réduire la dose d'Opryme.

Association à la lévodopa

Lorsqu'Opryme est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de pramipexole il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa sans modifier la posologie des autres antiparkinsoniens.

En raison de possibles effets additifs, il est recommandé d'utiliser le pramipexole avec précaution en association avec d'autres médicaments sédatifs ou l'alcool.

Médicaments antipsychotiques

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

4.6 Fécondité, 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, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (voir paragraphe 5.3). Oprymea 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

Oprymea inhibant la sécrétion de prolactine dans l'espèce humaine, il faut s'attendre à une inhibition de la lactation. Le passage d'Oprymea dans le lait maternel n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Chez la rate, la concentration du principe actif marqué s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma. En l'absence de données chez l'homme, il faut éviter d'utiliser Oprymea en cas d'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

Fécondité

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

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

Oprymea peut avoir une influence majeure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Le traitement par pramipexole peut provoquer des hallucinations ou une somnolence.

Les patients traités avec Oprymea 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 paragraphe 4.4, paragraphe 4.5 et paragraphe 4.8).

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par Oprymea: rêves anormaux, amnésie, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme l'augmentation de la prise de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique; insuffisance cardiaque, confusion, constipation, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, insomnie, désordres de la libido, nausées, oedème périphérique, paranoïa, pneumonie, prurit et rash et autres hypersensibilités, agitation; somnolence, accès de sommeil d'apparition soudaine, syncope, altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée, vomissement, perte de poids y compris diminution de l'appétit, prise de poids.

L'analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1923 patients sous Oprymea et 1354 patients sous placebo, a montré que les événements indésirables imputables au produit ont été fréquents dans les deux groupes. 63% des patients traités par Oprymea et 52% des patients sous placebo ont signalé au moins un événement indésirable.

Les tableaux 1 et 2 présentent la fréquence des effets indésirables lors des essais cliniques contrôlés contre placebo. Les effets indésirables reportés dans ces tableaux sont les effets ayant concernés 0,1% ou plus des patients traités par Oprymea et décrits significativement plus fréquemment chez ces derniers que chez ceux sous placebo, ou ceux considérés comme cliniquement pertinents. Néanmoins, la majorité des effets indésirables ont été de sévérité légère à modérée. Ces troubles ont été fréquents en début de traitement et la plupart ont tendu à disparaître lors de la poursuite de celui-ci.

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 fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $<1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); très rares ($<1/10\ 000$).

Maladie de Parkinson, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints de maladie de Parkinson et dont la fréquence a été plus élevée sous Opryme, 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/jour (voir paragraphe 4.2). Les effets indésirables les plus fréquents en association avec la levodopa sont les dyskinésies. Une hypotension peut survenir au début du traitement, en particulier quand la dose d'Opryme est augmentée trop rapidement.

Tableau 1: Maladie de Parkinson

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquents	Pneumonie
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, confusion, hallucinations, insomnie
Peu fréquents	Augmentation de la prise de nourriture ¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie ¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, jeu pathologique, agitation
Troubles du système nerveux	
Très fréquents	Sensation vertigineuse, dyskinésie, somnolence
Fréquents	Céphalées
Peu fréquents	Amnésie, hyperkinésie, accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Affections oculaires	
Fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Troubles vasculaires	
Fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue, œdème périphérique
Investigations	
Fréquents	Perte de poids y compris diminution de l'appétit
Peu fréquents	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.

Maladie de l'autre pathologie, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints d'autre pathologie sont: nausées, céphalées, étourdissements et fatigue. Les cas de nausées et de fatigue sous Opryme 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: Autre pathologie

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	Pneumonie ¹
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, insomnie
Peu fréquents	Symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, comme l'augmentation de la prise de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique ¹ , état confusionnel, idées délirantes ¹ , hallucinations, hyperphagie ¹ , troubles de la libido, paranoïa ¹ , agitation
Troubles du système nerveux	
Fréquents	Sensation vertigineuse, céphalées, somnolence
Peu fréquents	Amnésie ¹ , dyskinésie, hyperkinésie ¹ , accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections oculaires	
Peu fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Troubles vasculaires	
Peu fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue
Peu fréquents	Œdème périphérique
Investigations	
Peu fréquents	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 de l'autre pathologie et traités par le pramipexole.

Somnolence

Le pramipexole est associé à des cas de somnolence (8,6%) et plus rarement à une somnolence diurne marquée et à des accès de sommeil d'apparition soudaine (0,1%). (voir paragraphe 4.4).

Troubles de la libido

Le pramipexole peut être associé 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 le Oprymea (voir rubrique 4.4).

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

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; CI 95%, 1,21-2,85).

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 et une surveillance électrocardiographique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: 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. Des expérimentations animales ont montré qu'il inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

Effets pharmacodynamiques

Chez les volontaires, on a noté une diminution dose-dépendante de la sécrétion de prolactine.

Efficacité clinique et sécurité dans la maladie de Parkinson

Oprymea corrige les signes et symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique. Des études cliniques contrôlées ont inclus environ 1 800 patients à un stade I-IV selon la classification de Hoehn et Yahr. Parmi ces patients, environ 1 000 présentaient un stade avancé de la maladie, étaient traités en

association avec la lèvodopa et souffraient de troubles moteurs.

Au cours des études cliniques contrôlées, l'efficacité du traitement 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 lèvodopa, 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 lèvodopa (mesurée par la différence moyenne dans le score UPDRS). Dans le groupe pramipexole, l'incidence globale des hallucinations et des cas de somnolence était généralement plus élevée au cours de la phase de titration. Cependant, il n'y a 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 du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pramipexole dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Efficacité clinique et sécurité 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.

Elimination

Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Environ 90 % d'une dose marquée au carbone 14 est excrétée par voie rénale tandis que moins de 2 % sont retrouvés dans les selles. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 ml/min et la clairance rénale d'environ 400 ml/min. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études de toxicité après doses répétées ont montré que le pramipexole exerce des effets fonctionnels principalement au niveau de système nerveux central et du système génital femelle, probablement par exacerbation de son activité pharmacodynamique.

Des diminutions des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cobaye, et chez le singe, il a été noté 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 pour ces deux espèces, mais des effets embryotoxiques ont été mis en évidence chez le rat à des doses maternotoxiques. Etant 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 carcinogénèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies et des adénomes de cellules de Leydig, dus à l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette manifestation n'apparaît pas cliniquement pertinente pour l'homme au cours de la même étude, il a été observé que l'administration de pramipexole à des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg (de la forme sel) était associée à des dégénérescences de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière manifestation n'a pas été mise en évidence chez le rat pigmenté ni lors d'une étude de carcinogénèse de deux ans chez la souris albinos ni chez les autres espèces étudiées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol
Amidon de maïs
Amidon de maïs prégelatinisé
Povidon K25
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (Al/feuille Al): 20, 30, 60, 90 ou 100 comprimés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières de destruction

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

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

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

20 comprimés: EU/1/08/469/021
30 comprimés: EU/1/08/469/022
60 comprimés: EU/1/08/469/023
90 comprimés: EU/1/08/469/024
100 comprimés: EU/1/08/469/025

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

Date de première autorisation: 12 septembre 2008
Date de dernier renouvellement: 9 avril 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oprymea 0,26 mg comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,26 mg de pramipexole base (soit 0,375 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

Blanc à presque blanc, rond (10 mm de diamètre), comprimé légèrement biconvexe gravé avec « P1 » sur une face, avec les bords biseautés et quelques taches possibles.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Oprymea est indiqué chez l'adulte 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").

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Oprymea comprimés à libération prolongée est une formulation orale de pramipexole qui doit être administrée en une seule prise par jour.

Traitement initial

La dose quotidienne doit être augmentée progressivement. Le traitement doit commencer à la dose de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour, elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. 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 d'Oprymea comprimés à libération prolongée		
Semaine	Dose/jour (mg de base)	Dose/jour (mg de sel)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,52 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,15 mg de forme base (4,5 mg de forme sel) par jour.

Cependant, il est à noter que l'incidence des cas de somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,05 mg/jour de la forme base (1,5 mg/jour de la forme sel) (voir paragraphe 4.8).

Chez les patients déjà traités par Oprymeia comprimés, un relais du traitement à Oprymeia comprimés à libération prolongée peut être effectué du jour au lendemain, à la même dose quotidienne. Après avoir remplacé Oprymeia comprimés par Oprymeia comprimés à libération prolongée, la dose peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique du patient (voir paragraphe 5.1).

Traitement d'entretien

La posologie individuelle doit être comprise entre 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) et au maximum 3,15 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 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses 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 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,05 mg de forme base (1,5 mg de 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 d'Oprymeia et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (voir paragraphe 4.5).

Oubli de dose

Si la prise d'une dose est oubliée, cette dose d'Oprymeia comprimés à libération prolongée doit être prise dans les 12 heures qui suivent l'heure qui était prévue normalement. Au delà de 12 heures, la dose oubliée ne doit plus être prise et la dose suivante doit être prise le lendemain à l'heure habituelle.

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. L'arrêt du traitement par pramipexole doit être progressif avec décroissance des doses de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour jusqu'à la dose de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour. La dose doit ensuite être diminuée de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour (voir paragraphe 4.4).

Patients insuffisants rénaux

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

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses ne sont nécessaires.

Chez les patients dont la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/min, le traitement doit être débuté à la dose de 0,26 mg d'Oprymeia comprimés à libération prolongée, un jour sur deux. Des précautions doivent être prises et une évaluation attentive de la réponse thérapeutique et de la tolérance doit être effectuée, au bout d'une semaine, avant de passer à une prise par jour. Si une augmentation supplémentaire des doses est nécessaire, les doses doivent être augmentées de 0,26 mg de pramipexole de forme base par palier d'une semaine jusqu'à une dose maximale de 1,57 mg de pramipexole de forme base (2,25 mg de la forme sel) par jour.

Le traitement par Oprymeia comprimés à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, dans la mesure où aucune donnée n'est disponible dans cette population de patients. L'utilisation d'Oprymeia comprimés doit être envisagée.

Si la fonction rénale diminue au cours du traitement d'entretien, les recommandations ci-dessus doivent être suivies.

Patients insuffisants hépatiques

Une insuffisance hépatique ne nécessite pas en principe de diminution de la posologie, puisqu'environ

90 % du principe actif est éliminé par voie rénale. Toutefois, l'influence potentielle d'une insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du pramipexole n'a pas été évaluée.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Oprymea chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation d'Oprymea comprimés à libération prolongée dans la maladie de Parkinson pour une population pédiatrique n'est pas pertinente.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler entiers avec de l'eau, et ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, et doivent être administrés chaque jour vers la même heure.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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 au paragraphe 4.2. en cas d'utilisation d'Oprymea chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisant 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

A 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 Oprymea. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

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 Oprymea doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines au cours du traitement par pramipexole. 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 paragraphes 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 Oprymea. Une réduction de dosage/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 paragraphe 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 paragraphe 4.2.).

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 produits 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 produits, il est recommandé de réduire la dose d'Opryme.

Association à la lévodopa

Lorsque Opryme est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de pramipexole il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa sans modifier la posologie des autres antiparkinsoniens (voir paragraphes 4.4, 4.7 et 4.8).

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

Médicaments antipsychotiques

L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée (voir paragraphe 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, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (voir paragraphe 5.3). Opryme 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 de pramipexole dans le lait maternel n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Chez la rate, la concentration du principe actif marqué s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma. En l'absence de données chez l'homme, il faut éviter d'utiliser le pramipexole en cas d'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

Fertilité

Aucune étude sur l'effet du pramipexole sur la fécondité chez l'homme n'a été conduite. Dans les études chez l'animal, le pramipexole a affecté les cycles 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 fécondité des mâles.

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

Oprymea peut avoir une influence majeure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

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

Les patients traités avec Oprymea 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 paragraphes 4.4, 4.5 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par Oprymea: rêves anormaux, amnésie, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme la consommation excessive de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique; insuffisance cardiaque, confusion, constipation, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, insomnie, troubles de la libido, nausées, paranoïa, œdème périphérique, pneumonie, prurit, rash et autres hypersensibilités, agitation; somnolence, accès de sommeil d'apparition soudaine, syncope, altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée, vomissement, perte de poids y compris diminution de l'appétit, prise de poids.

L'analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1 778 patients atteints de la maladie de Parkinson sous pramipexole et 1 297 patients sous placebo, a montré que les effets indésirables ont été fréquemment rapportés dans les deux groupes. Pour 67 % des patients traités par pramipexole et 54 % des patients sous placebo, il a été rapporté au moins un effet indésirable.

Les effets indésirables reportés dans le tableau ci-dessous sont ceux ayant concerné 0,1 % ou plus des patients traités par pramipexole et rapportés significativement plus fréquemment chez les patients sous pramipexole que chez ceux sous placebo, ou bien ceux considérés comme cliniquement pertinents. La majorité des effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée, sont généralement survenus en début de traitement et la plupart disparaîtraient lors de la poursuite de celui-ci.

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 fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $1 < 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\ %$) 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 forme sel par jour (voir paragraphe 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.

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquents	Pneumonie
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, confusion, hallucinations, insomnie
Peu fréquents	Consommation excessive de nourriture ¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie ¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, jeu pathologique, agitation
Troubles du système nerveux	
Très fréquents	Sensation vertigineuse, dyskinésie, somnolence
Fréquents	Céphalées
Peu fréquents	Amnésie, hyperkinésie, accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections oculaires	
Fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Troubles vasculaires	
Fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue, œdème périphérique
Investigations	
Fréquents	Perte de poids y compris diminution de l'appétit
Peu fréquents	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.

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 paragraphe 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 Opryme (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.

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; CI 95 %, 1,21-2,85).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

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.

Traitement

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 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. Des expérimentations animales ont montré qu'il inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

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 pramipexole comprimés à libération prolongée ont été augmentées plus rapidement (tous les 3 jours) que ce qui est recommandé, jusqu'à la dose de 3,15 mg de pramipexole base (4,5 mg de sel) par jour, une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque a été observée. Ces effets n'ont pas été observés au cours des essais menés chez des patients.

Efficacité clinique et sécurité 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 traités par pramipexole à un stade I à V selon la classification Hoehn et Yahr. 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 traitement 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 de titration. Cependant, il n'y pas eu de différence significative au cours de la phase d'entretien.

Ces points doivent être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement par le pramipexole chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

La sécurité d'emploi et l'efficacité pramipexole comprimés à libération prolongée dans le traitement de la maladie de Parkinson ont été évaluées au cours d'un programme de développement multinational, composé de trois études contrôlées et randomisées. Deux études ont été menées chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson et une étude a été menée chez des patients au stade avancé de la maladie de Parkinson.

La supériorité pramipexole comprimés à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement aussi bien pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS II+III) que pour les principaux critères secondaires (taux de patients répondeurs sur les échelles CGI-I et PGI-I) au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 539 patients au stade précoce de la maladie de Parkinson. Le maintien de l'efficacité a été montré chez les patients traités pendant 33 semaines. Pramipexole comprimés à libération prolongée a été non inférieur au pramipexole comprimés à libération immédiate pour le score UPDRS II+III à la semaine 33.

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 517 patients au stade avancé de la maladie de Parkinson, traités en association avec la lévodopa, la supériorité pramipexole comprimés à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement à la fois pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS Parties II+III) et pour les principaux critères secondaires (temps off).

L'efficacité et la tolérance du passage pramipexole comprimés à pramipexole comprimés à libération prolongée du jour au lendemain à la même posologie quotidienne ont été évaluées au cours d'une étude clinique en double aveugle menée chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson. L'efficacité a été maintenue chez 87 des 103 patients ayant changé leur traitement pour pramipexole comprimés à libération prolongée. Parmi ces 87 patients, 82,8 % n'ont pas changé leur dose, 13,8 % l'ont augmentée et 3,4 % l'ont diminuée.

Chez la moitié des 16 patients qui n'ont pas répondu au critère de maintien de l'efficacité basé sur le score UPDRS II+III, le changement par rapport au moment de la randomisation n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent.

Seul un patient étant passé sous pramipexole comprimés à libération prolongée a présenté un événement indésirable relié au médicament ayant conduit à sa sortie prématurée de l'essai.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pramipexole dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pramipexole est complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue est supérieure à 90 %.

Dans une étude de phase I, dans laquelle les formes comprimés à libération immédiate et comprimés à libération prolongée du pramipexole ont été évaluées à jeun, les concentrations plasmatiques minimales et maximales (C_{min} , C_{max}) ainsi que l'exposition (AUC) à la même dose quotidienne de pramipexole comprimés à libération prolongée administré une fois par jour et pramipexole comprimés administré trois fois par jour ont été équivalentes.

L'administration en une prise par jour pramipexole comprimés à libération prolongée entraîne des fluctuations moins fréquentes des concentrations plasmatiques de pramipexole pendant 24 heures que l'administration trois fois par jour du pramipexole sous forme de comprimés à libération immédiate. Les concentrations plasmatiques maximales surviennent environ 6 heures après l'administration en une seule prise par jour pramipexole comprimés à libération prolongée. L'état d'équilibre est atteint au plus tard après 5 jours d'administration continue.

L'administration concomitante d'aliments n'affecte généralement pas la biodisponibilité du pramipexole. La prise d'un repas riche en graisses provoque une augmentation des concentrations maximales (C_{max}) d'environ 24 % après l'administration d'une dose unique et d'environ 20 % après l'administration de doses multiples ainsi qu'un retard d'environ 2 heures du temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration chez des volontaires sains. L'exposition totale (AUC) n'a pas été modifiée par la prise de nourriture simultanée. L'augmentation de la concentration maximale (C_{max}) n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans des études de phase III ayant établi la sécurité d'emploi et l'efficacité pramipexole comprimés à libération prolongée, les patients ont reçu pour instruction de prendre le médicament à l'étude pendant ou en dehors des repas.

Alors que le poids corporel n'a pas d'impact sur l'AUC, il a été observé qu'il influençait le volume de distribution et par conséquent les concentrations maximales (C_{max}). Une diminution du poids corporel de 30 kg entraîne une augmentation de la C_{max} de 45 %. Cependant, dans des études de phase III menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, aucune influence cliniquement significative du poids corporel sur l'effet thérapeutique et la tolérance pramipexole comprimés à libération prolongée n'a été observée.

La cinétique du pramipexole est linéaire et les taux plasmatiques ne présentent que peu de variations interindividuelles.

Distribution

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

Biotransformation

Chez l'homme, le pramipexole est faiblement métabolisé.

Élimination

Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Environ 90 % d'une dose marquée au carbone 14 est excrétée par voie rénale tandis que moins de 2 % sont retrouvés dans les selles. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 ml/min et la clairance rénale d'environ 400 ml/min. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité après doses répétées ont montré que le pramipexole exerce des effets fonctionnels principalement au niveau de système nerveux central et du système génital femelle, probablement par exacerbation de son activité pharmacodynamique.

Des diminutions des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cobaye, et chez le singe, il a été noté 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 pour ces deux espèces, mais des effets embryotoxiques ont été mis en évidence chez le rat à des doses maternotoxiques. Etant 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 carcinogénèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies et des adénomes des cellules de Leydig, dus à l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette manifestation n'apparaît pas cliniquement pertinente pour l'homme. Au cours de la même étude, il a été observé que l'administration de pramipexole à des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg (de la forme sel) était associée à des dégénérescences de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière manifestation n'a pas été mise en évidence chez le rat pigmenté ni lors d'une étude de carcinogénèse de deux ans chez la souris albinos ni chez les autres espèces étudiées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose
Amidon de maïs
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (OPA/aluminium/Dessicant/PE-aluminium): 10, 30, 90 ou 100 comprimés à libération prolongée par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

10 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/026

30 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/027

90 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/028

100 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/029

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

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oprymea 0,52 mg comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,52 mg de pramipexole base (soit 0,75 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

Blanc à presque blanc, rond (10 mm de diamètre), comprimé légèrement biconvexe gravé avec « P2 » sur une face, avec les bords biseautés et quelques taches possibles.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Oprymea est indiqué chez l'adulte 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").

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Oprymea comprimés à libération prolongée est une formulation orale de pramipexole qui doit être administrée en une seule prise par jour.

Traitement initial

La dose quotidienne doit être augmentée progressivement. Le traitement doit commencer à la dose de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour, elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. À condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables, la dose sera ajustée jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal.

Semaine	Dose/jour (mg de base)	Dose/jour (mg de sel)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,52 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,15 mg de forme base (4,5 mg de forme sel) par jour.

Cependant, il est à noter que l'incidence des cas de somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,05 mg/jour de la forme base (1,5 mg/jour de la forme sel) (voir paragraphe 4.8).

Chez les patients déjà traités par Oprymeia comprimés, un relais du traitement à Oprymeia comprimés à libération prolongée peut être effectué du jour au lendemain, à la même dose quotidienne. Après avoir remplacé Oprymeia comprimés par Oprymeia comprimés à libération prolongée, la dose peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique du patient (voir paragraphe 5.1).

Traitement d'entretien

La posologie individuelle doit être comprise entre 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) et au maximum 3,15 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 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses 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 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,05 mg de forme base (1,5 mg de 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 d'Oprymeia et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (voir paragraphe 4.5).

Oubli de dose

Si la prise d'une dose est oubliée, cette dose d'Oprymeia comprimés à libération prolongée doit être prise dans les 12 heures qui suivent l'heure qui était prévue normalement. Au delà de 12 heures, la dose oubliée ne doit plus être prise et la dose suivante doit être prise le lendemain à l'heure habituelle.

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. L'arrêt du traitement par pramipexole doit être progressif avec décroissance des doses de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour jusqu'à la dose de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour. La dose doit ensuite être diminuée de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour (voir paragraphe 4.4).

Patients insuffisants rénaux

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

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses ne sont nécessaires.

Chez les patients dont la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/min, le traitement doit être débuté à la dose de 0,26 mg d'Oprymeia comprimés à libération prolongée, un jour sur deux. Des précautions doivent être prises et une évaluation attentive de la réponse thérapeutique et de la tolérance doit être effectuée, au bout d'une semaine, avant de passer à une prise par jour. Si une augmentation supplémentaire des doses est nécessaire, les doses doivent être augmentées de 0,26 mg de pramipexole de forme base par palier d'une semaine jusqu'à une dose maximale de 1,57 mg de pramipexole de forme base (2,25 mg de la forme sel) par jour.

Le traitement par Oprymeia comprimés à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, dans la mesure où aucune donnée n'est disponible dans cette population de patients. L'utilisation d'Oprymeia comprimés doit être envisagée.

Si la fonction rénale diminue au cours du traitement d'entretien, les recommandations ci-dessus doivent être suivies.

Patients insuffisants hépatiques

Une insuffisance hépatique ne nécessite pas en principe de diminution de la posologie, puisqu'environ

90 % du principe actif est éliminé par voie rénale. Toutefois, l'influence potentielle d'une insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du pramipexole n'a pas été évaluée.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Oprymea chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation d'Oprymea comprimés à libération prolongée dans la maladie de Parkinson pour une population pédiatrique n'est pas pertinente.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler entiers avec de l'eau, et ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, et doivent être administrés chaque jour vers la même heure.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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 au paragraphe 4.2. en cas d'utilisation d'Oprymea chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisant 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

A 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 Oprymea. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

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 Oprymea doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines au cours du traitement par pramipexole. 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 paragraphes 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 Oprymea. Une réduction de dosage/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 paragraphe 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 paragraphe 4.2.).

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 produits 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 produits, il est recommandé de réduire la dose d'Opryme.

Association à la lévodopa

Lorsque Opryme est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de pramipexole il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa sans modifier la posologie des autres antiparkinsoniens (voir paragraphes 4.4, 4.7 et 4.8).

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

Médicaments antipsychotiques

L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée (voir paragraphe 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, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (voir paragraphe 5.3). Opryme 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 de pramipexole dans le lait maternel n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Chez la rate, la concentration du principe actif marqué s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma. En l'absence de données chez l'homme, il faut éviter d'utiliser le pramipexole en cas d'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

Fertilité

Aucune étude sur l'effet du pramipexole sur la fécondité chez l'homme n'a été conduite. Dans les études chez l'animal, le pramipexole a affecté les cycles 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 fécondité des mâles.

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

Oprymea peut avoir une influence majeure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

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

Les patients traités avec Oprymea 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 paragraphes 4.4, 4.5 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par Oprymea: rêves anormaux, amnésie, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme la consommation excessive de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique; insuffisance cardiaque, confusion, constipation, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, insomnie, troubles de la libido, nausées, paranoïa, œdème périphérique, pneumonie, prurit, rash et autres hypersensibilités, agitation; somnolence, accès de sommeil d'apparition soudaine, syncope, altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée, vomissement, perte de poids y compris diminution de l'appétit, prise de poids.

L'analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1 778 patients atteints de la maladie de Parkinson sous pramipexole et 1 297 patients sous placebo, a montré que les effets indésirables ont été fréquemment rapportés dans les deux groupes. Pour 67 % des patients traités par pramipexole et 54 % des patients sous placebo, il a été rapporté au moins un effet indésirable.

Les effets indésirables reportés dans le tableau ci-dessous sont ceux ayant concerné 0,1 % ou plus des patients traités par pramipexole et rapportés significativement plus fréquemment chez les patients sous pramipexole que chez ceux sous placebo, ou bien ceux considérés comme cliniquement pertinents. La majorité des effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée, sont généralement survenus en début de traitement et la plupart disparaîtraient lors de la poursuite de celui-ci.

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 fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $1 < 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\ %$) 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 forme sel par jour (voir paragraphe 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.

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquents	Pneumonie
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, confusion, hallucinations, insomnie
Peu fréquents	Consommation excessive de nourriture ¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie ¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, jeu pathologique, agitation
Troubles du système nerveux	
Très fréquents	Sensation vertigineuse, dyskinésie, somnolence
Fréquents	Céphalées
Peu fréquents	Amnésie, hyperkinésie, accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections oculaires	
Fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Troubles vasculaires	
Fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue, œdème périphérique
Investigations	
Fréquents	Perte de poids y compris diminution de l'appétit
Peu fréquents	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.

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 paragraphe 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 Opryme (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.

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; CI 95 %, 1,21-2,85).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Symptômes

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.

Traitement

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 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. Des expérimentations animales ont montré qu'il inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

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 pramipexole comprimés à libération prolongée ont été augmentées plus rapidement (tous les 3 jours) que ce qui est recommandé, jusqu'à la dose de 3,15 mg de pramipexole base (4,5 mg de sel) par jour, une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque a été observée. Ces effets n'ont pas été observés au cours des essais menés chez des patients.

Efficacité clinique et sécurité 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 traités par pramipexole à un stade I à V selon la classification Hoehn et Yahr. 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 traitement 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 de titration. Cependant, il n'y pas eu de différence significative au cours de la phase d'entretien.

Ces points doivent être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement par le pramipexole chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

La sécurité d'emploi et l'efficacité pramipexole comprimés à libération prolongée dans le traitement de la maladie de Parkinson ont été évaluées au cours d'un programme de développement multinational, composé de trois études contrôlées et randomisées. Deux études ont été menées chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson et une étude a été menée chez des patients au stade avancé de la maladie de Parkinson.

La supériorité pramipexole comprimés à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement aussi bien pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS II+III) que pour les principaux critères secondaires (taux de patients répondeurs sur les échelles CGI-I et PGI-I) au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 539 patients au stade précoce de la maladie de Parkinson. Le maintien de l'efficacité a été montré chez les patients traités pendant 33 semaines. Pramipexole comprimés à libération prolongée a été non inférieur au pramipexole comprimés à libération immédiate pour le score UPDRS II+III à la semaine 33.

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 517 patients au stade avancé de la maladie de Parkinson, traités en association avec la lévodopa, la supériorité pramipexole comprimés à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement à la fois pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS Parties II+III) et pour les principaux critères secondaires (temps off).

L'efficacité et la tolérance du passage pramipexole comprimés à pramipexole comprimés à libération prolongée du jour au lendemain à la même posologie quotidienne ont été évaluées au cours d'une étude clinique en double aveugle menée chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson. L'efficacité a été maintenue chez 87 des 103 patients ayant changé leur traitement pour pramipexole comprimés à libération prolongée. Parmi ces 87 patients, 82,8 % n'ont pas changé leur dose, 13,8 % l'ont augmentée et 3,4 % l'ont diminuée.

Chez la moitié des 16 patients qui n'ont pas répondu au critère de maintien de l'efficacité basé sur le score UPDRS II+III, le changement par rapport au moment de la randomisation n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent.

Seul un patient étant passé sous pramipexole comprimés à libération prolongée a présenté un événement indésirable relié au médicament ayant conduit à sa sortie prématurée de l'essai.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pramipexole dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pramipexole est complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue est supérieure à 90 %.

Dans une étude de phase I, dans laquelle les formes comprimés à libération immédiate et comprimés à libération prolongée du pramipexole ont été évaluées à jeun, les concentrations plasmatiques minimales et maximales (C_{\min} , C_{\max}) ainsi que l'exposition (AUC) à la même dose quotidienne de pramipexole comprimés à libération prolongée administré une fois par jour et pramipexole comprimés administré trois fois par jour ont été équivalentes.

L'administration en une prise par jour pramipexole comprimés à libération prolongée entraîne des fluctuations moins fréquentes des concentrations plasmatiques de pramipexole pendant 24 heures que l'administration trois fois par jour du pramipexole sous forme de comprimés à libération immédiate. Les concentrations plasmatiques maximales surviennent environ 6 heures après l'administration en une seule prise par jour pramipexole comprimés à libération prolongée. L'état d'équilibre est atteint au plus tard après 5 jours d'administration continue.

L'administration concomitante d'aliments n'affecte généralement pas la biodisponibilité du pramipexole. La prise d'un repas riche en graisses provoque une augmentation des concentrations maximales (C_{\max}) d'environ 24 % après l'administration d'une dose unique et d'environ 20 % après l'administration de doses multiples ainsi qu'un retard d'environ 2 heures du temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration chez des volontaires sains. L'exposition totale (AUC) n'a pas été modifiée par la prise de nourriture simultanée. L'augmentation de la concentration maximale (C_{\max}) n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans des études de phase III ayant établi la sécurité d'emploi et l'efficacité pramipexole comprimés à libération prolongée, les patients ont reçu pour instruction de prendre le médicament à l'étude pendant ou en dehors des repas.

Alors que le poids corporel n'a pas d'impact sur l'AUC, il a été observé qu'il influençait le volume de distribution et par conséquent les concentrations maximales (C_{\max}). Une diminution du poids corporel de 30 kg entraîne une augmentation de la C_{\max} de 45 %. Cependant, dans des études de phase III menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, aucune influence cliniquement significative du poids corporel sur l'effet thérapeutique et la tolérance pramipexole comprimés à libération prolongée n'a été observée.

La cinétique du pramipexole est linéaire et les taux plasmatiques ne présentent que peu de variations interindividuelles.

Distribution

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

Biotransformation

Chez l'homme, le pramipexole est faiblement métabolisé.

Élimination

Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Environ 90 % d'une dose marquée au carbone 14 est excrétée par voie rénale tandis que moins de 2 % sont retrouvés dans les selles. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 ml/min et la clairance rénale d'environ 400 ml/min. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité après doses répétées ont montré que le pramipexole exerce des effets fonctionnels principalement au niveau de système nerveux central et du système génital femelle, probablement par exacerbation de son activité pharmacodynamique.

Des diminutions des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cobaye, et chez le singe, il a été noté 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 pour ces deux espèces, mais des effets embryotoxiques ont été mis en évidence chez le rat à des doses maternotoxiques. Etant 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 carcinogénèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies et des adénomes des cellules de Leydig, dus à l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette manifestation n'apparaît pas cliniquement pertinente pour l'homme. Au cours de la même étude, il a été observé que l'administration de pramipexole à des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg (de la forme sel) était associée à des dégénérescences de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière manifestation n'a pas été mise en évidence chez le rat pigmenté ni lors d'une étude de carcinogénèse de deux ans chez la souris albinos ni chez les autres espèces étudiées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose
Amidon de maïs
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (OPA/aluminium/Dessicant/PE-aluminium): 10, 30, 90 ou 100 comprimés à libération prolongée par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

10 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/030

30 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/031

90 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/032

100 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/033

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

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oprymea 1,05 mg comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1,05 mg de pramipexole base (soit 1,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

Blanc à presque blanc, rond (10 mm de diamètre), comprimé légèrement biconvexe gravé avec « P3 » sur une face, avec les bords biseautés et quelques taches possibles.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Oprymea est indiqué chez l'adulte 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").

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Oprymea comprimés à libération prolongée est une formulation orale de pramipexole qui doit être administrée en une seule prise par jour.

Traitement initial

La dose quotidienne doit être augmentée progressivement. Le traitement doit commencer à la dose de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour, elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. À condition que les patients ne présentent pas d'effets indésirables intolérables, la dose sera ajustée jusqu'à obtention de l'effet thérapeutique optimal.

Semaine	Dose/jour (mg de base)	Dose/jour (mg de sel)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,52 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,15 mg de forme base (4,5 mg de forme sel) par jour.

Cependant, il est à noter que l'incidence des cas de somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,05 mg/jour de la forme base (1,5 mg/jour de la forme sel) (voir paragraphe 4.8).

Chez les patients déjà traités par Oprymeia comprimés, un relais du traitement à Oprymeia comprimés à libération prolongée peut être effectué du jour au lendemain, à la même dose quotidienne. Après avoir remplacé Oprymeia comprimés par Oprymeia comprimés à libération prolongée, la dose peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique du patient (voir paragraphe 5.1).

Traitement d'entretien

La posologie individuelle doit être comprise entre 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) et au maximum 3,15 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 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses 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 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,05 mg de forme base (1,5 mg de 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 d'Oprymeia et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (voir paragraphe 4.5).

Oubli de dose

Si la prise d'une dose est oubliée, cette dose d'Oprymeia comprimés à libération prolongée doit être prise dans les 12 heures qui suivent l'heure qui était prévue normalement. Au delà de 12 heures, la dose oubliée ne doit plus être prise et la dose suivante doit être prise le lendemain à l'heure habituelle.

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. L'arrêt du traitement par pramipexole doit être progressif avec décroissance des doses de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour jusqu'à la dose de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour. La dose doit ensuite être diminuée de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour (voir paragraphe 4.4).

Patients insuffisants rénaux

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

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses ne sont nécessaires.

Chez les patients dont la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/min, le traitement doit être débuté à la dose de 0,26 mg d'Oprymeia comprimés à libération prolongée, un jour sur deux. Des précautions doivent être prises et une évaluation attentive de la réponse thérapeutique et de la tolérance doit être effectuée, au bout d'une semaine, avant de passer à une prise par jour. Si une augmentation supplémentaire des doses est nécessaire, les doses doivent être augmentées de 0,26 mg de pramipexole de forme base par palier d'une semaine jusqu'à une dose maximale de 1,57 mg de pramipexole de forme base (2,25 mg de la forme sel) par jour.

Le traitement par Oprymeia comprimés à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, dans la mesure où aucune donnée n'est disponible dans cette population de patients. L'utilisation d'Oprymeia comprimés doit être envisagée.

Si la fonction rénale diminue au cours du traitement d'entretien, les recommandations ci-dessus doivent être suivies.

Patients insuffisants hépatiques

Une insuffisance hépatique ne nécessite pas en principe de diminution de la posologie, puisqu'environ

90 % du principe actif est éliminé par voie rénale. Toutefois, l'influence potentielle d'une insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du pramipexole n'a pas été évaluée.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Oprymea chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation d'Oprymea comprimés à libération prolongée dans la maladie de Parkinson pour une population pédiatrique n'est pas pertinente.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler entiers avec de l'eau, et ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, et doivent être administrés chaque jour vers la même heure.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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 au paragraphe 4.2. en cas d'utilisation d'Oprymea chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisant 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

A 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 Oprymea. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

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 Oprymea doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines au cours du traitement par pramipexole. 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 paragraphes 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 Oprymea. Une réduction de dosage/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 paragraphe 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 paragraphe 4.2.).

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 produits 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 produits, il est recommandé de réduire la dose d'Opryme.

Association à la lévodopa

Lorsque Opryme est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de pramipexole il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa sans modifier la posologie des autres antiparkinsoniens (voir paragraphes 4.4, 4.7 et 4.8).

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

Médicaments antipsychotiques

L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée (voir paragraphe 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, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (voir paragraphe 5.3). Opryme 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 de pramipexole dans le lait maternel n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Chez la rate, la concentration du principe actif marqué s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma. En l'absence de données chez l'homme, il faut éviter d'utiliser le pramipexole en cas d'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

Fertilité

Aucune étude sur l'effet du pramipexole sur la fécondité chez l'homme n'a été conduite. Dans les études chez l'animal, le pramipexole a affecté les cycles 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 fécondité des mâles.

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

Oprymea peut avoir une influence majeure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

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

Les patients traités avec Oprymea 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 paragraphes 4.4, 4.5 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par Oprymea: rêves anormaux, amnésie, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme la consommation excessive de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique; insuffisance cardiaque, confusion, constipation, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, insomnie, troubles de la libido, nausées, paranoïa, œdème périphérique, pneumonie, prurit, rash et autres hypersensibilités, agitation; somnolence, accès de sommeil d'apparition soudaine, syncope, altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée, vomissement, perte de poids y compris diminution de l'appétit, prise de poids.

L'analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1 778 patients atteints de la maladie de Parkinson sous pramipexole et 1 297 patients sous placebo, a montré que les effets indésirables ont été fréquemment rapportés dans les deux groupes. Pour 67 % des patients traités par pramipexole et 54 % des patients sous placebo, il a été rapporté au moins un effet indésirable.

Les effets indésirables reportés dans le tableau ci-dessous sont ceux ayant concerné 0,1 % ou plus des patients traités par pramipexole et rapportés significativement plus fréquemment chez les patients sous pramipexole que chez ceux sous placebo, ou bien ceux considérés comme cliniquement pertinents. La majorité des effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée, sont généralement survenus en début de traitement et la plupart disparaîtraient lors de la poursuite de celui-ci.

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 fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $1 < 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\ %$) 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 forme sel par jour (voir paragraphe 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.

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquents	Pneumonie
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, confusion, hallucinations, insomnie
Peu fréquents	Consommation excessive de nourriture ¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie ¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, jeu pathologique, agitation
Troubles du système nerveux	
Très fréquents	Sensation vertigineuse, dyskinésie, somnolence
Fréquents	Céphalées
Peu fréquents	Amnésie, hyperkinésie, accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections oculaires	
Fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Troubles vasculaires	
Fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue, œdème périphérique
Investigations	
Fréquents	Perte de poids y compris diminution de l'appétit
Peu fréquents	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.

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 paragraphe 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 Opryme (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.

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; CI 95 %, 1,21-2,85).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir Annexe V**.

4.9 Surdosage

Symptômes

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.

Traitement

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 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. Des expérimentations animales ont montré qu'il inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

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 pramipexole comprimés à libération prolongée ont été augmentées plus rapidement (tous les 3 jours) que ce qui est recommandé, jusqu'à la dose de 3,15 mg de pramipexole base (4,5 mg de sel) par jour, une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque a été observée. Ces effets n'ont pas été observés au cours des essais menés chez des patients.

Efficacité clinique et sécurité 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 traités par pramipexole à un stade I à V selon la classification Hoehn et Yahr. 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 traitement 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 de titration. Cependant, il n'y pas eu de différence significative au cours de la phase d'entretien.

Ces points doivent être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement par le pramipexole chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

La sécurité d'emploi et l'efficacité pramipexole comprimés à libération prolongée dans le traitement de la maladie de Parkinson ont été évaluées au cours d'un programme de développement multinational, composé de trois études contrôlées et randomisées. Deux études ont été menées chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson et une étude a été menée chez des patients au stade avancé de la maladie de Parkinson.

La supériorité pramipexole comprimés à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement aussi bien pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS II+III) que pour les principaux critères secondaires (taux de patients répondeurs sur les échelles CGI-I et PGI-I) au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 539 patients au stade précoce de la maladie de Parkinson. Le maintien de l'efficacité a été montré chez les patients traités pendant 33 semaines. Pramipexole comprimés à libération prolongée a été non inférieur au pramipexole comprimés à libération immédiate pour le score UPDRS II+III à la semaine 33.

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 517 patients au stade avancé de la maladie de Parkinson, traités en association avec la lévodopa, la supériorité pramipexole comprimés à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement à la fois pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS Parties II+III) et pour les principaux critères secondaires (temps off).

L'efficacité et la tolérance du passage pramipexole comprimés à pramipexole comprimés à libération prolongée du jour au lendemain à la même posologie quotidienne ont été évaluées au cours d'une étude clinique en double aveugle menée chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson. L'efficacité a été maintenue chez 87 des 103 patients ayant changé leur traitement pour pramipexole comprimés à libération prolongée. Parmi ces 87 patients, 82,8 % n'ont pas changé leur dose, 13,8 % l'ont augmentée et 3,4 % l'ont diminuée.

Chez la moitié des 16 patients qui n'ont pas répondu au critère de maintien de l'efficacité basé sur le score UPDRS II+III, le changement par rapport au moment de la randomisation n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent.

Seul un patient étant passé sous pramipexole comprimés à libération prolongée a présenté un événement indésirable relié au médicament ayant conduit à sa sortie prématurée de l'essai.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pramipexole dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pramipexole est complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue est supérieure à 90 %.

Dans une étude de phase I, dans laquelle les formes comprimés à libération immédiate et comprimés à libération prolongée du pramipexole ont été évaluées à jeun, les concentrations plasmatiques minimales et maximales (C_{min} , C_{max}) ainsi que l'exposition (AUC) à la même dose quotidienne de pramipexole comprimés à libération prolongée administré une fois par jour et pramipexole comprimés administré trois fois par jour ont été équivalentes.

L'administration en une prise par jour pramipexole comprimés à libération prolongée entraîne des fluctuations moins fréquentes des concentrations plasmatiques de pramipexole pendant 24 heures que l'administration trois fois par jour du pramipexole sous forme de comprimés à libération immédiate. Les concentrations plasmatiques maximales surviennent environ 6 heures après l'administration en une seule prise par jour pramipexole comprimés à libération prolongée. L'état d'équilibre est atteint au plus tard après 5 jours d'administration continue.

L'administration concomitante d'aliments n'affecte généralement pas la biodisponibilité du pramipexole. La prise d'un repas riche en graisses provoque une augmentation des concentrations maximales (C_{max}) d'environ 24 % après l'administration d'une dose unique et d'environ 20 % après l'administration de doses multiples ainsi qu'un retard d'environ 2 heures du temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration chez des volontaires sains. L'exposition totale (AUC) n'a pas été modifiée par la prise de nourriture simultanée. L'augmentation de la concentration maximale (C_{max}) n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans des études de phase III ayant établi la sécurité d'emploi et l'efficacité pramipexole comprimés à libération prolongée, les patients ont reçu pour instruction de prendre le médicament à l'étude pendant ou en dehors des repas.

Alors que le poids corporel n'a pas d'impact sur l'AUC, il a été observé qu'il influençait le volume de distribution et par conséquent les concentrations maximales (C_{max}). Une diminution du poids corporel de 30 kg entraîne une augmentation de la C_{max} de 45 %. Cependant, dans des études de phase III menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, aucune influence cliniquement significative du poids corporel sur l'effet thérapeutique et la tolérance pramipexole comprimés à libération prolongée n'a été observée.

La cinétique du pramipexole est linéaire et les taux plasmatiques ne présentent que peu de variations interindividuelles.

Distribution

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

Biotransformation

Chez l'homme, le pramipexole est faiblement métabolisé.

Élimination

Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Environ 90 % d'une dose marquée au carbone 14 est excrétée par voie rénale tandis que moins de 2 % sont retrouvés dans les selles. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 ml/min et la clairance rénale d'environ 400 ml/min. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité après doses répétées ont montré que le pramipexole exerce des effets fonctionnels principalement au niveau de système nerveux central et du système génital femelle, probablement par exacerbation de son activité pharmacodynamique.

Des diminutions des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cobaye, et chez le singe, il a été noté 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 pour ces deux espèces, mais des effets embryotoxiques ont été mis en évidence chez le rat à des doses maternotoxiques. Etant 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 carcinogénèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies et des adénomes des cellules de Leydig, dus à l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette manifestation n'apparaît pas cliniquement pertinente pour l'homme. Au cours de la même étude, il a été observé que l'administration de pramipexole à des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg (de la forme sel) était associée à des dégénérescences de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière manifestation n'a pas été mise en évidence chez le rat pigmenté ni lors d'une étude de carcinogénèse de deux ans chez la souris albinos ni chez les autres espèces étudiées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose
Amidon de maïs
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (OPA/aluminium/Dessicant/PE-aluminium): 10, 30, 90 ou 100 comprimés à libération prolongée par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

10 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/034

30 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/035

90 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/036

100 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/037

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

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oprymea 1,57 mg comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1,57 mg de pramipexole base (soit 2,25 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

Blanc à presque blanc, rond (10 mm de diamètre), comprimé légèrement biconvexe gravé avec « P12 » sur une face, avec les bords biseautés et quelques taches possibles.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Oprymea est indiqué chez l'adulte 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").

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Oprymea comprimés à libération prolongée est une formulation orale de pramipexole qui doit être administrée en une seule prise par jour.

Traitement initial

La dose quotidienne doit être augmentée progressivement. Le traitement doit commencer à la dose de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour, elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. 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 d'Oprymea comprimés à libération prolongée		
Semaine	Dose/jour (mg de base)	Dose/jour (mg de sel)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,52 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,15 mg de forme base (4,5 mg de forme sel) par jour.

Cependant, il est à noter que l'incidence des cas de somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,05 mg/jour de la forme base (1,5 mg/jour de la forme sel) (voir paragraphe 4.8).

Chez les patients déjà traités par Oprymeia comprimés, un relais du traitement à Oprymeia comprimés à libération prolongée peut être effectué du jour au lendemain, à la même dose quotidienne. Après avoir remplacé Oprymeia comprimés par Oprymeia comprimés à libération prolongée, la dose peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique du patient (voir paragraphe 5.1).

Traitement d'entretien

La posologie individuelle doit être comprise entre 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) et au maximum 3,15 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 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses 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 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,05 mg de forme base (1,5 mg de 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 d'Oprymeia et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (voir paragraphe 4.5).

Oubli de dose

Si la prise d'une dose est oubliée, cette dose d'Oprymeia comprimés à libération prolongée doit être prise dans les 12 heures qui suivent l'heure qui était prévue normalement. Au delà de 12 heures, la dose oubliée ne doit plus être prise et la dose suivante doit être prise le lendemain à l'heure habituelle.

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. L'arrêt du traitement par pramipexole doit être progressif avec décroissance des doses de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour jusqu'à la dose de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour. La dose doit ensuite être diminuée de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour (voir paragraphe 4.4).

Patients insuffisants rénaux

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

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses ne sont nécessaires.

Chez les patients dont la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/min, le traitement doit être débuté à la dose de 0,26 mg d'Oprymeia comprimés à libération prolongée, un jour sur deux. Des précautions doivent être prises et une évaluation attentive de la réponse thérapeutique et de la tolérance doit être effectuée, au bout d'une semaine, avant de passer à une prise par jour. Si une augmentation supplémentaire des doses est nécessaire, les doses doivent être augmentées de 0,26 mg de pramipexole de forme base par palier d'une semaine jusqu'à une dose maximale de 1,57 mg de pramipexole de forme base (2,25 mg de la forme sel) par jour.

Le traitement par Oprymeia comprimés à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, dans la mesure où aucune donnée n'est disponible dans cette population de patients. L'utilisation d'Oprymeia comprimés doit être envisagée.

Si la fonction rénale diminue au cours du traitement d'entretien, les recommandations ci-dessus doivent être suivies.

Patients insuffisants hépatiques

Une insuffisance hépatique ne nécessite pas en principe de diminution de la posologie, puisqu'environ

90 % du principe actif est éliminé par voie rénale. Toutefois, l'influence potentielle d'une insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du pramipexole n'a pas été évaluée.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Oprymea chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation d'Oprymea comprimés à libération prolongée dans la maladie de Parkinson pour une population pédiatrique n'est pas pertinente.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler entiers avec de l'eau, et ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, et doivent être administrés chaque jour vers la même heure.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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 au paragraphe 4.2. en cas d'utilisation d'Oprymea chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisant 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

A 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 Oprymea. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

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 Oprymea doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines au cours du traitement par pramipexole. 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 paragraphes 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 Oprymea. Une réduction de dosage/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 paragraphe 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 paragraphe 4.2.).

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 produits 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 produits, il est recommandé de réduire la dose d'Opryme.

Association à la lévodopa

Lorsque Opryme est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de pramipexole il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa sans modifier la posologie des autres antiparkinsoniens (voir paragraphes 4.4, 4.7 et 4.8).

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

Médicaments antipsychotiques

L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée (voir paragraphe 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, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (voir paragraphe 5.3). Opryme 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 de pramipexole dans le lait maternel n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Chez la rate, la concentration du principe actif marqué s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma. En l'absence de données chez l'homme, il faut éviter d'utiliser le pramipexole en cas d'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

Fertilité

Aucune étude sur l'effet du pramipexole sur la fécondité chez l'homme n'a été conduite. Dans les études chez l'animal, le pramipexole a affecté les cycles 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 fécondité des mâles.

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

Oprymea peut avoir une influence majeure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

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

Les patients traités avec Oprymea 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 paragraphes 4.4, 4.5 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par Oprymea: rêves anormaux, amnésie, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme la consommation excessive de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique; insuffisance cardiaque, confusion, constipation, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, insomnie, troubles de la libido, nausées, paranoïa, œdème périphérique, pneumonie, prurit, rash et autres hypersensibilités, agitation; somnolence, accès de sommeil d'apparition soudaine, syncope, altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée, vomissement, perte de poids y compris diminution de l'appétit, prise de poids.

L'analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1 778 patients atteints de la maladie de Parkinson sous pramipexole et 1 297 patients sous placebo, a montré que les effets indésirables ont été fréquemment rapportés dans les deux groupes. Pour 67 % des patients traités par pramipexole et 54 % des patients sous placebo, il a été rapporté au moins un effet indésirable.

Les effets indésirables reportés dans le tableau ci-dessous sont ceux ayant concerné 0,1 % ou plus des patients traités par pramipexole et rapportés significativement plus fréquemment chez les patients sous pramipexole que chez ceux sous placebo, ou bien ceux considérés comme cliniquement pertinents. La majorité des effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée, sont généralement survenus en début de traitement et la plupart disparaîtraient lors de la poursuite de celui-ci.

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 fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $1 < 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\ %$) 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 forme sel par jour (voir paragraphe 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.

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquents	Pneumonie
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, confusion, hallucinations, insomnie
Peu fréquents	Consommation excessive de nourriture ¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie ¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, jeu pathologique, agitation
Troubles du système nerveux	
Très fréquents	Sensation vertigineuse, dyskinésie, somnolence
Fréquents	Céphalées
Peu fréquents	Amnésie, hyperkinésie, accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections oculaires	
Fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Troubles vasculaires	
Fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue, œdème périphérique
Investigations	
Fréquents	Perte de poids y compris diminution de l'appétit
Peu fréquents	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.

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 paragraphe 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 Opryme (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.

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; CI 95 %, 1,21-2,85).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir Annexe V**.

4.9 Surdosage

Symptômes

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.

Traitement

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 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. Des expérimentations animales ont montré qu'il inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

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 pramipexole comprimés à libération prolongée ont été augmentées plus rapidement (tous les 3 jours) que ce qui est recommandé, jusqu'à la dose de 3,15 mg de pramipexole base (4,5 mg de sel) par jour, une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque a été observée. Ces effets n'ont pas été observés au cours des essais menés chez des patients.

Efficacité clinique et sécurité 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 traités par pramipexole à un stade I à V selon la classification Hoehn et Yahr. 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 traitement 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 de titration. Cependant, il n'y pas eu de différence significative au cours de la phase d'entretien.

Ces points doivent être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement par le pramipexole chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

La sécurité d'emploi et l'efficacité pramipexole comprimés à libération prolongée dans le traitement de la maladie de Parkinson ont été évaluées au cours d'un programme de développement multinational, composé de trois études contrôlées et randomisées. Deux études ont été menées chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson et une étude a été menée chez des patients au stade avancé de la maladie de Parkinson.

La supériorité pramipexole comprimés à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement aussi bien pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS II+III) que pour les principaux critères secondaires (taux de patients répondeurs sur les échelles CGI-I et PGI-I) au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 539 patients au stade précoce de la maladie de Parkinson. Le maintien de l'efficacité a été montré chez les patients traités pendant 33 semaines. Pramipexole comprimés à libération prolongée a été non inférieur au pramipexole comprimés à libération immédiate pour le score UPDRS II+III à la semaine 33.

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 517 patients au stade avancé de la maladie de Parkinson, traités en association avec la lévodopa, la supériorité pramipexole comprimés à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement à la fois pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS Parties II+III) et pour les principaux critères secondaires (temps off).

L'efficacité et la tolérance du passage pramipexole comprimés à pramipexole comprimés à libération prolongée du jour au lendemain à la même posologie quotidienne ont été évaluées au cours d'une étude clinique en double aveugle menée chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson. L'efficacité a été maintenue chez 87 des 103 patients ayant changé leur traitement pour pramipexole comprimés à libération prolongée. Parmi ces 87 patients, 82,8 % n'ont pas changé leur dose, 13,8 % l'ont augmentée et 3,4 % l'ont diminuée.

Chez la moitié des 16 patients qui n'ont pas répondu au critère de maintien de l'efficacité basé sur le score UPDRS II+III, le changement par rapport au moment de la randomisation n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent.

Seul un patient étant passé sous pramipexole comprimés à libération prolongée a présenté un événement indésirable relié au médicament ayant conduit à sa sortie prématurée de l'essai.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pramipexole dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pramipexole est complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue est supérieure à 90 %.

Dans une étude de phase I, dans laquelle les formes comprimés à libération immédiate et comprimés à libération prolongée du pramipexole ont été évaluées à jeun, les concentrations plasmatiques minimales et maximales (C_{\min} , C_{\max}) ainsi que l'exposition (AUC) à la même dose quotidienne de pramipexole comprimés à libération prolongée administré une fois par jour et pramipexole comprimés administré trois fois par jour ont été équivalentes.

L'administration en une prise par jour pramipexole comprimés à libération prolongée entraîne des fluctuations moins fréquentes des concentrations plasmatiques de pramipexole pendant 24 heures que l'administration trois fois par jour du pramipexole sous forme de comprimés à libération immédiate. Les concentrations plasmatiques maximales surviennent environ 6 heures après l'administration en une seule prise par jour pramipexole comprimés à libération prolongée. L'état d'équilibre est atteint au plus tard après 5 jours d'administration continue.

L'administration concomitante d'aliments n'affecte généralement pas la biodisponibilité du pramipexole. La prise d'un repas riche en graisses provoque une augmentation des concentrations maximales (C_{\max}) d'environ 24 % après l'administration d'une dose unique et d'environ 20 % après l'administration de doses multiples ainsi qu'un retard d'environ 2 heures du temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration chez des volontaires sains. L'exposition totale (AUC) n'a pas été modifiée par la prise de nourriture simultanée. L'augmentation de la concentration maximale (C_{\max}) n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans des études de phase III ayant établi la sécurité d'emploi et l'efficacité pramipexole comprimés à libération prolongée, les patients ont reçu pour instruction de prendre le médicament à l'étude pendant ou en dehors des repas.

Alors que le poids corporel n'a pas d'impact sur l'AUC, il a été observé qu'il influençait le volume de distribution et par conséquent les concentrations maximales (C_{\max}). Une diminution du poids corporel de 30 kg entraîne une augmentation de la C_{\max} de 45 %. Cependant, dans des études de phase III menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, aucune influence cliniquement significative du poids corporel sur l'effet thérapeutique et la tolérance pramipexole comprimés à libération prolongée n'a été observée.

La cinétique du pramipexole est linéaire et les taux plasmatiques ne présentent que peu de variations interindividuelles.

Distribution

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

Biotransformation

Chez l'homme, le pramipexole est faiblement métabolisé.

Élimination

Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Environ 90 % d'une dose marquée au carbone 14 est excrétée par voie rénale tandis que moins de 2 % sont retrouvés dans les selles. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 ml/min et la clairance rénale d'environ 400 ml/min. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité après doses répétées ont montré que le pramipexole exerce des effets fonctionnels principalement au niveau de système nerveux central et du système génital femelle, probablement par exacerbation de son activité pharmacodynamique.

Des diminutions des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cobaye, et chez le singe, il a été noté 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 pour ces deux espèces, mais des effets embryotoxiques ont été mis en évidence chez le rat à des doses maternotoxiques. Etant 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 carcinogénèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies et des adénomes des cellules de Leydig, dus à l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette manifestation n'apparaît pas cliniquement pertinente pour l'homme. Au cours de la même étude, il a été observé que l'administration de pramipexole à des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg (de la forme sel) était associée à des dégénérescences de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière manifestation n'a pas été mise en évidence chez le rat pigmenté ni lors d'une étude de carcinogénèse de deux ans chez la souris albinos ni chez les autres espèces étudiées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose
Amidon de maïs
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (OPA/aluminium/Dessicant/PE-aluminium): 10, 30, 90 ou 100 comprimés à libération prolongée par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

10 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/038

30 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/039

90 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/040

100 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/041

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

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oprymea 2,1 mg comprimé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à libération prolongée contient 2,1 mg de pramipexole base (soit 3 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée

Blanc à presque blanc, rond (10 mm de diamètre), comprimé légèrement biconvexe gravé avec « P4 » sur une face, avec les bords biseautés et quelques taches possibles.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Oprymea est indiqué chez l'adulte 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").

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Oprymea comprimés à libération prolongée est une formulation orale de pramipexole qui doit être administrée en une seule prise par jour.

Traitement initial

La dose quotidienne doit être augmentée progressivement. Le traitement doit commencer à la dose de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour, elle doit être augmentée ensuite tous les 5 à 7 jours. 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 d'Oprymea comprimés à libération prolongée		
Semaine	Dose/jour (mg de base)	Dose/jour (mg de sel)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Si une posologie supérieure est nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée de 0,52 mg de forme base (0,75 mg de forme sel) par semaine, jusqu'à la dose maximale de 3,15 mg de forme base (4,5 mg de forme sel) par jour.

Cependant, il est à noter que l'incidence des cas de somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1,05 mg/jour de la forme base (1,5 mg/jour de la forme sel) (voir paragraphe 4.8).

Chez les patients déjà traités par Oprymeia comprimés, un relais du traitement à Oprymeia comprimés à libération prolongée peut être effectué du jour au lendemain, à la même dose quotidienne. Après avoir remplacé Oprymeia comprimés par Oprymeia comprimés à libération prolongée, la dose peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique du patient (voir paragraphe 5.1).

Traitement d'entretien

La posologie individuelle doit être comprise entre 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) et au maximum 3,15 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 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). Les adaptations de doses 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 1,05 mg de forme base (1,5 mg de forme sel). A un stade avancé de la maladie de Parkinson, des doses supérieures à 1,05 mg de forme base (1,5 mg de 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 d'Oprymeia et pendant la phase d'entretien, selon les réactions individuelles des patients (voir paragraphe 4.5).

Oubli de dose

Si la prise d'une dose est oubliée, cette dose d'Oprymeia comprimés à libération prolongée doit être prise dans les 12 heures qui suivent l'heure qui était prévue normalement. Au delà de 12 heures, la dose oubliée ne doit plus être prise et la dose suivante doit être prise le lendemain à l'heure habituelle.

Arrêt du traitement

L'arrêt brutal d'un traitement dopaminergique peut entraîner un syndrome malin des neuroleptiques. L'arrêt du traitement par pramipexole doit être progressif avec décroissance des doses de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour jusqu'à la dose de 0,52 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) par jour. La dose doit ensuite être diminuée de 0,26 mg de la forme base (0,375 mg de la forme sel) par jour (voir paragraphe 4.4).

Patients insuffisants rénaux

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

Chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure à 50 ml/min, aucune diminution de la dose quotidienne ni de la fréquence des doses ne sont nécessaires.

Chez les patients dont la clairance à la créatinine est comprise entre 30 et 50 ml/min, le traitement doit être débuté à la dose de 0,26 mg d'Oprymeia comprimés à libération prolongée, un jour sur deux. Des précautions doivent être prises et une évaluation attentive de la réponse thérapeutique et de la tolérance doit être effectuée, au bout d'une semaine, avant de passer à une prise par jour. Si une augmentation supplémentaire des doses est nécessaire, les doses doivent être augmentées de 0,26 mg de pramipexole de forme base par palier d'une semaine jusqu'à une dose maximale de 1,57 mg de pramipexole de forme base (2,25 mg de la forme sel) par jour.

Le traitement par Oprymeia comprimés à libération prolongée n'est pas recommandé chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, dans la mesure où aucune donnée n'est disponible dans cette population de patients. L'utilisation d'Oprymeia comprimés doit être envisagée.

Si la fonction rénale diminue au cours du traitement d'entretien, les recommandations ci-dessus doivent être suivies.

Patients insuffisants hépatiques

Une insuffisance hépatique ne nécessite pas en principe de diminution de la posologie, puisqu'environ

90 % du principe actif est éliminé par voie rénale. Toutefois, l'influence potentielle d'une insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du pramipexole n'a pas été évaluée.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Opryme chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation d'Opryme comprimés à libération prolongée dans la maladie de Parkinson pour une population pédiatrique n'est pas pertinente.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler entiers avec de l'eau, et ne doivent pas être mâchés, coupés ou écrasés. Les comprimés peuvent être pris pendant ou en dehors des repas, et doivent être administrés chaque jour vers la même heure.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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 au paragraphe 4.2. en cas d'utilisation d'Opryme chez les patients atteints de la maladie de Parkinson insuffisant 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

A 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 Opryme. Dans ce cas, la dose de lévodopa doit être réduite.

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 Opryme doivent être informés de ce risque et de la nécessité de prendre des précautions en cas d'utilisation d'un véhicule ou de machines. Les patients qui ont été sujets à une somnolence et/ou à des accès de sommeil d'apparition soudaine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines au cours du traitement par pramipexole. 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 paragraphes 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 Opryme. Une réduction de dosage/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 paragraphe 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 paragraphe 4.2.).

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 produits 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 produits, il est recommandé de réduire la dose d'Opryme.

Association à la lévodopa

Lorsque Opryme est administré en association à la lévodopa, pendant la phase d'augmentation de la dose de pramipexole il est recommandé de diminuer la dose de lévodopa sans modifier la posologie des autres antiparkinsoniens (voir paragraphes 4.4, 4.7 et 4.8).

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

Médicaments antipsychotiques

L'association de médicaments antipsychotiques avec le pramipexole doit être évitée (voir paragraphe 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, mais des effets embryotoxiques chez le rat ont été observés à des doses maternotoxiques (voir paragraphe 5.3). Opryme 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 de pramipexole dans le lait maternel n'a pas été étudié dans l'espèce humaine. Chez la rate, la concentration du principe actif marqué s'est avérée plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma. En l'absence de données chez l'homme, il faut éviter d'utiliser le pramipexole en cas d'allaitement. Si ce traitement s'avérait indispensable, l'allaitement devrait être interrompu.

Fertilité

Aucune étude sur l'effet du pramipexole sur la fécondité chez l'homme n'a été conduite. Dans les études chez l'animal, le pramipexole a affecté les cycles 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 fécondité des mâles.

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

Oprymea peut avoir une influence majeure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

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

Les patients traités avec Oprymea 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 paragraphes 4.4, 4.5 et 4.8).

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par Oprymea: rêves anormaux, amnésie, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme la consommation excessive de nourriture, les achats compulsifs, l'hypersexualité et le jeu pathologique; insuffisance cardiaque, confusion, constipation, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, insomnie, troubles de la libido, nausées, paranoïa, œdème périphérique, pneumonie, prurit, rash et autres hypersensibilités, agitation; somnolence, accès de sommeil d'apparition soudaine, syncope, altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée, vomissement, perte de poids y compris diminution de l'appétit, prise de poids.

L'analyse poolée des essais cliniques contrôlés contre placebo, ayant inclus un total de 1 778 patients atteints de la maladie de Parkinson sous pramipexole et 1 297 patients sous placebo, a montré que les effets indésirables ont été fréquemment rapportés dans les deux groupes. Pour 67 % des patients traités par pramipexole et 54 % des patients sous placebo, il a été rapporté au moins un effet indésirable.

Les effets indésirables reportés dans le tableau ci-dessous sont ceux ayant concerné 0,1 % ou plus des patients traités par pramipexole et rapportés significativement plus fréquemment chez les patients sous pramipexole que chez ceux sous placebo, ou bien ceux considérés comme cliniquement pertinents. La majorité des effets indésirables ont été d'intensité légère à modérée, sont généralement survenus en début de traitement et la plupart disparaîtraient lors de la poursuite de celui-ci.

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 fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $1 < 1/10$); peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$); très rares ($< 1/10\ 000$).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\ %$) 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 forme sel par jour (voir paragraphe 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.

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquents	Pneumonie
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ¹
Troubles psychiatriques	
Fréquents	Rêves anormaux, symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs, confusion, hallucinations, insomnie
Peu fréquents	Consommation excessive de nourriture ¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie ¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, jeu pathologique, agitation
Troubles du système nerveux	
Très fréquents	Sensation vertigineuse, dyskinésie, somnolence
Fréquents	Céphalées
Peu fréquents	Amnésie, hyperkinésie, accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections oculaires	
Fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
Affections cardiaques	
Peu fréquents	Insuffisance cardiaque ¹
Troubles vasculaires	
Fréquents	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquents	Dyspnée, hoquet
Troubles du système gastro-intestinal	
Très fréquents	Nausées
Fréquents	Constipation, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquents	Hypersensibilité, prurit, rash
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fréquents	Fatigue, œdème périphérique
Investigations	
Fréquents	Perte de poids y compris diminution de l'appétit
Peu fréquents	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.

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 paragraphe 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 Opryme (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.

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; CI 95 %, 1,21-2,85).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration – voir Annexe V**.

4.9 Surdosage

Symptômes

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.

Traitement

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 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. Des expérimentations animales ont montré qu'il inhibait la synthèse, la libération et le métabolisme de la dopamine.

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 pramipexole comprimés à libération prolongée ont été augmentées plus rapidement (tous les 3 jours) que ce qui est recommandé, jusqu'à la dose de 3,15 mg de pramipexole base (4,5 mg de sel) par jour, une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque a été observée. Ces effets n'ont pas été observés au cours des essais menés chez des patients.

Efficacité clinique et sécurité 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 traités par pramipexole à un stade I à V selon la classification Hoehn et Yahr. 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 traitement 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 de titration. Cependant, il n'y pas eu de différence significative au cours de la phase d'entretien.

Ces points doivent être pris en considération lors de l'instauration d'un traitement par le pramipexole chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

La sécurité d'emploi et l'efficacité pramipexole comprimés à libération prolongée dans le traitement de la maladie de Parkinson ont été évaluées au cours d'un programme de développement multinational, composé de trois études contrôlées et randomisées. Deux études ont été menées chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson et une étude a été menée chez des patients au stade avancé de la maladie de Parkinson.

La supériorité pramipexole comprimés à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement aussi bien pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS II+III) que pour les principaux critères secondaires (taux de patients répondeurs sur les échelles CGI-I et PGI-I) au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 539 patients au stade précoce de la maladie de Parkinson. Le maintien de l'efficacité a été montré chez les patients traités pendant 33 semaines. Pramipexole comprimés à libération prolongée a été non inférieur au pramipexole comprimés à libération immédiate pour le score UPDRS II+III à la semaine 33.

Au cours d'une étude contrôlée contre placebo en double aveugle portant sur un total de 517 patients au stade avancé de la maladie de Parkinson, traités en association avec la lévodopa, la supériorité pramipexole comprimés à libération prolongée par rapport au placebo a été démontrée après 18 semaines de traitement à la fois pour le critère principal d'efficacité (score UPDRS Parties II+III) et pour les principaux critères secondaires (temps off).

L'efficacité et la tolérance du passage pramipexole comprimés à pramipexole comprimés à libération prolongée du jour au lendemain à la même posologie quotidienne ont été évaluées au cours d'une étude clinique en double aveugle menée chez des patients au stade précoce de la maladie de Parkinson. L'efficacité a été maintenue chez 87 des 103 patients ayant changé leur traitement pour pramipexole comprimés à libération prolongée. Parmi ces 87 patients, 82,8 % n'ont pas changé leur dose, 13,8 % l'ont augmentée et 3,4 % l'ont diminuée.

Chez la moitié des 16 patients qui n'ont pas répondu au critère de maintien de l'efficacité basé sur le score UPDRS II+III, le changement par rapport au moment de la randomisation n'a pas été considéré comme cliniquement pertinent.

Seul un patient étant passé sous pramipexole comprimés à libération prolongée a présenté un événement indésirable relié au médicament ayant conduit à sa sortie prématurée de l'essai.

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pramipexole dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le pramipexole est complètement absorbé après administration orale. La biodisponibilité absolue est supérieure à 90 %.

Dans une étude de phase I, dans laquelle les formes comprimés à libération immédiate et comprimés à libération prolongée du pramipexole ont été évaluées à jeun, les concentrations plasmatiques minimales et maximales (C_{\min} , C_{\max}) ainsi que l'exposition (AUC) à la même dose quotidienne de pramipexole comprimés à libération prolongée administré une fois par jour et pramipexole comprimés administré trois fois par jour ont été équivalentes.

L'administration en une prise par jour pramipexole comprimés à libération prolongée entraîne des fluctuations moins fréquentes des concentrations plasmatiques de pramipexole pendant 24 heures que l'administration trois fois par jour du pramipexole sous forme de comprimés à libération immédiate. Les concentrations plasmatiques maximales surviennent environ 6 heures après l'administration en une seule prise par jour pramipexole comprimés à libération prolongée. L'état d'équilibre est atteint au plus tard après 5 jours d'administration continue.

L'administration concomitante d'aliments n'affecte généralement pas la biodisponibilité du pramipexole. La prise d'un repas riche en graisses provoque une augmentation des concentrations maximales (C_{\max}) d'environ 24 % après l'administration d'une dose unique et d'environ 20 % après l'administration de doses multiples ainsi qu'un retard d'environ 2 heures du temps nécessaire pour atteindre le pic de concentration chez des volontaires sains. L'exposition totale (AUC) n'a pas été modifiée par la prise de nourriture simultanée. L'augmentation de la concentration maximale (C_{\max}) n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans des études de phase III ayant établi la sécurité d'emploi et l'efficacité pramipexole comprimés à libération prolongée, les patients ont reçu pour instruction de prendre le médicament à l'étude pendant ou en dehors des repas.

Alors que le poids corporel n'a pas d'impact sur l'AUC, il a été observé qu'il influençait le volume de distribution et par conséquent les concentrations maximales (C_{\max}). Une diminution du poids corporel de 30 kg entraîne une augmentation de la C_{\max} de 45 %. Cependant, dans des études de phase III menées chez des patients atteints de la maladie de Parkinson, aucune influence cliniquement significative du poids corporel sur l'effet thérapeutique et la tolérance pramipexole comprimés à libération prolongée n'a été observée.

La cinétique du pramipexole est linéaire et les taux plasmatiques ne présentent que peu de variations interindividuelles.

Distribution

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

Biotransformation

Chez l'homme, le pramipexole est faiblement métabolisé.

Élimination

Le pramipexole est essentiellement éliminé sous forme inchangée par voie rénale. Environ 90 % d'une dose marquée au carbone 14 est excrétée par voie rénale tandis que moins de 2 % sont retrouvés dans les selles. La clairance totale du pramipexole est d'environ 500 ml/min et la clairance rénale d'environ 400 ml/min. La demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) est comprise entre 8 heures chez les patients jeunes et 12 heures chez les patients âgés.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité après doses répétées ont montré que le pramipexole exerce des effets fonctionnels principalement au niveau de système nerveux central et du système génital femelle, probablement par exacerbation de son activité pharmacodynamique.

Des diminutions des pressions systolique et diastolique et de la fréquence cardiaque ont été observées chez le cobaye, et chez le singe, il a été noté 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 pour ces deux espèces, mais des effets embryotoxiques ont été mis en évidence chez le rat à des doses maternotoxiques. Etant 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 carcinogénèse, des rats mâles ont développé des hyperplasies et des adénomes des cellules de Leydig, dus à l'effet inhibiteur du pramipexole sur la prolactine. Cette manifestation n'apparaît pas cliniquement pertinente pour l'homme. Au cours de la même étude, il a été observé que l'administration de pramipexole à des doses supérieures ou égales à 2 mg/kg (de la forme sel) était associée à des dégénérescences de la rétine chez le rat albinos. Cette dernière manifestation n'a pas été mise en évidence chez le rat pigmenté ni lors d'une étude de carcinogénèse de deux ans chez la souris albinos ni chez les autres espèces étudiées.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose
Amidon de maïs
Silice colloïdale anhydre
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (OPA/aluminium/Dessicant/PE-aluminium): 10, 30, 90 ou 100 comprimés à libération prolongée par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

10 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/042

30 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/043

90 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/044

100 comprimés à libération prolongée: EU/1/08/469/045

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

Date de première autorisation:

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovénie

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Au moment de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché, la soumission de rapports périodiques actualisés de sécurité n'est pas requise pour ce médicament. Cependant, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre des rapports périodiques actualisés de sécurité concernant ce médicament si celui-ci figure dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,088 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,088 mg de pramipexole correspondant à 0,125 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/001

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,088 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,088 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,088 mg de pramipexole correspondant à 0,125 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/002

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymeia 0,088 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,088 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,088 mg de pramipexole correspondant à 0,125 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/003

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,088 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,088 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,088 mg de pramipexole correspondant à 0,125 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/004

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,088 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,088 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,088 mg de pramipexole correspondant à 0,125 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/005

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymeia 0,088 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE (A/A)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Oprymea 0,088 mg comprimés
Pramipexole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

KRKA

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,18 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,18 mg de pramipexole correspondant à 0,25 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/006

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymeia 0,18 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,18 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,18 mg de pramipexole correspondant à 0,25 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/007

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,18 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,18 mg comprimés
Pramipexole

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Chaque comprimé contient 0,18 mg de pramipexole correspondant à 0,25 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/008

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymeia 0,18 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,18 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,18 mg de pramipexole correspondant à 0,25 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/009

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,18 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,18 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,18 mg de pramipexole correspondant à 0,25 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/010

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,18 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE (A/A)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Oprymea 0,18 mg comprimés
Pramipexole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

KRKA

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,35 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,35 mg de pramipexole correspondant à 0,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/011

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,35 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,35 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,35 mg de pramipexole correspondant à 0,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/012

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,35 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,35 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,35 mg de pramipexole correspondant à 0,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/013

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,35 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,35 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,35 mg de pramipexole correspondant à 0,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/014

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,35 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,35 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,35 mg de pramipexole correspondant à 0,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/015

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,35 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE (A/A)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Oprymea 0,35 mg comprimés
Pramipexole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

KRKA

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,7 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,7 mg de pramipexole correspondant à 1 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/016

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,7 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,7 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,7 mg de pramipexole correspondant à 1 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/017

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymeia 0,7 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,7 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,7 mg de pramipexole correspondant à 1 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/018

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymeia 0,7 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,7 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,7 mg de pramipexole correspondant à 1 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/019

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymeia 0,7 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 0,7 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 0,7 mg de pramipexole correspondant à 1 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/020

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,7 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE (A/A)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Oprymea 0,7 mg comprimés
Pramipexole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

KRKA

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 1,1 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1,1 mg de pramipexole correspondant à 1,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

20 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/021

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymeia 1,1 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 1,1 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1,1 mg de pramipexole correspondant à 1,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymeia 1,1 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 1,1 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1,1 mg de pramipexole correspondant à 1,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/023

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymeia 1,1 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 1,1 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1,1 mg de pramipexole correspondant à 1,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

90 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/024

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymeia 1,1 mg

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Oprymea 1,1 mg comprimés
Pramipexole

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 1,1 mg de pramipexole correspondant à 1,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP:

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/08/469/025

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 1,1 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE (A/A)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Oprymea 1,1 mg comprimés
Pramipexole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

KRKA

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DU LOT

Lot:

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Oprymea 0,26 mg comprimé à libération prolongée
Pramipexole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,26 mg de pramipexole base (soit 0,375 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé à libération prolongée

10 comprimés à libération prolongée
30 comprimés à libération prolongée
90 comprimés à libération prolongée
100 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Une prise par jour.
Avaler les comprimés entiers, ne pas mâcher, couper ou écraser.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/08/469/026 [10 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/027 [30 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/028 [90 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/029 [100 comprimés à libération prolongée]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,26 mg comprimé à libération prolongée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oprymea 0,26 mg comprimé à libération prolongée
Pramipexole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Oprymea 0,52 mg comprimé à libération prolongée
Pramipexole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 0,52 mg de pramipexole base (soit 0,75 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé à libération prolongée

10 comprimés à libération prolongée
30 comprimés à libération prolongée
90 comprimés à libération prolongée
100 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Une prise par jour.
Avaler les comprimés entiers, ne pas mâcher, couper ou écraser.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/08/469/030 [10 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/031 [30 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/032 [90 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/033 [100 comprimés à libération prolongée]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 0,52 mg comprimé à libération prolongée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oprymea 0,52 mg comprimé à libération prolongée
Pramipexole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Oprymea 1,05 mg comprimé à libération prolongée
Pramipexole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1,05 mg de pramipexole base (soit 1,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé à libération prolongée

10 comprimés à libération prolongée
30 comprimés à libération prolongée
90 comprimés à libération prolongée
100 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Une prise par jour.
Avaler les comprimés entiers, ne pas mâcher, couper ou écraser.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/08/469/034 [10 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/035 [30 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/036 [90 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/037 [100 comprimés à libération prolongée]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 1,05 mg comprimé à libération prolongée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oprymea 1,05 mg comprimé à libération prolongée
Pramipexole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Oprymea 1,57 mg comprimé à libération prolongée
Pramipexole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 1,57 mg de pramipexole base (soit 2,25 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé à libération prolongée

10 comprimés à libération prolongée
30 comprimés à libération prolongée
90 comprimés à libération prolongée
100 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Une prise par jour.
Avaler les comprimés entiers, ne pas mâcher, couper ou écraser.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/08/469/038 [10 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/039 [30 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/040 [90 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/041 [100 comprimés à libération prolongée]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 1,57 mg comprimé à libération prolongée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oprymea 1,57 mg comprimé à libération prolongée
Pramipexole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOITE****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Oprymea 2,1 mg comprimé à libération prolongée
Pramipexole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé à libération prolongée contient 2,1 mg de pramipexole base (soit 3 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé à libération prolongée

10 comprimés à libération prolongée
30 comprimés à libération prolongée
90 comprimés à libération prolongée
100 comprimés à libération prolongée

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Une prise par jour.
Avaler les comprimés entiers, ne pas mâcher, couper ou écraser.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

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

EU/1/08/469/042 [10 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/043 [30 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/044 [90 comprimés à libération prolongée]
EU/1/08/469/045 [100 comprimés à libération prolongée]

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Oprymea 2,1 mg comprimé à libération prolongée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Oprymea 2,1 mg comprimé à libération prolongée
Pramipexole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

KRKA

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice: information de l'utilisateur

Oprymea 0,088 mg comprimés
Oprymea 0,18 mg comprimés
Oprymea 0,35 mg comprimés
Oprymea 0,7 mg comprimés
Oprymea 1,1 mg comprimés
Pramipexole

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice:

1. Qu'est-ce que Oprymea et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Oprymea
3. Comment prendre Oprymea
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Oprymea
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Oprymea et dans quel cas est-il utilisé

Oprymea contient la substance active pramipexole et appartient à une classe de médicaments appelés agonistes dopaminergiques, qui stimulent les récepteurs à la dopamine situés dans le cerveau. La stimulation des récepteurs de la dopamine déclenche des impulsions nerveuses dans le cerveau qui contribuent au contrôle des mouvements du corps.

Dans quel cas Oprymea est-il utilisé:

Oprymea comprimés utilisé seul ou en association à la lévodopa (autre médicament pour la maladie de Parkinson), est indiqué pour le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson idiopathique chez l'adulte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Oprymea

Ne prenez jamais Oprymea comprimés:

- Si vous êtes allergique au pramipexole ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Oprymea. Informez votre médecin si vous présentez, avez présenté ou si vous développez des affections ou des symptômes quelconques, en particuliers ceux indiqués ci-dessous:

- Maladie des reins.
- Hallucinations (voir, entendre ou ressentir des choses qui n'existent pas). La plupart des hallucinations sont visuelles.
- Dyskinésie (c'est à dire des mouvements anormaux et non contrôlés des membres).
Si vous présentez une maladie de Parkinson avancée et si vous prenez également de la lévodopa, vous pouvez développer des dyskinésies pendant la période d'augmentation de doses

d'Opryme.

- Somnolence et épisodes d'endormissement soudain.
- Psychose, (par exemple comparable aux symptômes de la schizophrénie).
- Troubles de la vue.
Vos yeux devront être examinés à intervalles réguliers au cours du traitement.
- Maladie sévère du cœur ou des vaisseaux sanguins.
Votre pression artérielle devra être contrôlée régulièrement, en particulier au début du traitement. Ces précautions sont destinées à éviter une hypotension orthostatique (chute de la pression artérielle en se levant).

Informez votre médecin si vous ou votre famille/soignant remarquez que vous développez des envies ou besoins impérieux d'adopter un comportement qui vous est inhabituel et que vous ne pouvez pas résister à l'impulsion, au besoin ou à la tentation d'effectuer des activités qui pourraient être dangereuses pour vous-même ou pour les autres. C'est ce qu'on appelle les troubles du contrôle des impulsions, qui comprennent des comportements tels que dépendance au jeu, prise excessive de nourriture, dépenses excessives, pulsions et obsessions sexuelles anormalement accrues avec une augmentation des pensées et des sensations à caractère sexuel. Votre médecin devra peut-être ajuster ou interrompre votre traitement.

Enfants et adolescents

Le traitement par Opryme n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Opryme

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela comprend les médicaments, médicaments à base de plantes, aliments diététiques ou compléments alimentaires obtenus sans ordonnance.

Vous devez éviter de prendre Opryme simultanément à des antipsychotiques.

Soyez prudent si vous prenez d'autres médicaments tels que:

- la cimétidine (utilisée dans le traitement de l'excès d'acidité gastrique et d'ulcère gastrique).
- l'amantadine (qui peut être utilisée comme traitement de la maladie de Parkinson).
- La mexilétine (utilisée dans le traitement des battements irréguliers du cœur, affection appelée arythmie ventriculaire).
- la zidovudine (qui peut être utilisée dans le traitement du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), une maladie du système immunitaire humain).
- le cisplatine (utilisé dans le traitement de différents types de cancer).
- la quinine (qui peut être utilisée pour la prévention des crampes nocturnes douloureuses des jambes et pour le traitement d'un type de paludisme appelé paludisme à P.Falciparum (forme maligne du paludisme)).
- le procainamide (utilisé dans le traitement des battements irréguliers du cœur).

Si vous prenez de la lévodopa, il est recommandé de réduire la posologie de lévodopa lorsque vous commencez un traitement par Opryme.

Des précautions doivent être prises si vous utilisez des médicaments ayant un effet sédatif ou si vous buvez de l'alcool. L'effet additif d'Opryme peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser les machines.

Opryme avec des aliments, boissons et de l'alcool

Vous devez prendre des précautions si vous buvez de l'alcool pendant un traitement par Opryme. Opryme peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez de contracter une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin

discutera alors avec vous afin de déterminer si vous devez continuer à prendre Oprymeia.
Les effets d'Oprymeia sur l'enfant à naître ne sont pas connus. Ainsi, ne prenez pas Oprymeia si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous recommande de le faire.

Oprymeia ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Oprymeia peut réduire la production de lait. De même, le médicament peut passer dans le lait maternel et atteindre votre enfant. En cas de nécessité de traitement par Oprymeia, l'allaitement devra être interrompu.

Demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Oprymeia peut provoquer des hallucinations (voir, entendre ou ressentir des choses qui n'existent pas). Si c'est le cas, vous devez vous abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

Oprymeia peut causer une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine, en particulier chez des patients atteints de la maladie de Parkinson. Si vous présentez ces effets indésirables, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines. Vous devez informer votre médecin si cette situation se produit.

3. Comment prendre Oprymeia

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin vous indiquera le bon dosage.

Vous pouvez prendre Oprymeia pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau.

Maladie de Parkinson

La posologie quotidienne doit être prise en trois doses égales.

Au cours de la première semaine, vous devez prendre un comprimé d'Oprymeia 0,088 mg trois fois par jour (soit une dose quotidienne de 0,264 mg).

	1^{re} semaine
Nombre de comprimés	1 comprimé d'Oprymeia 0,088 mg trois fois par jour
Dose quotidienne totale (mg)	0,264

La dose quotidienne sera ensuite augmentée graduellement tous les 5 à 7 jours suivant les recommandations de votre médecin afin d'atteindre la dose d'entretien adaptée à vos besoins.

	2^e semaine	3^e semaine
Nombre de comprimés	1 comprimé d'Oprymeia 0,18 mg trois fois par jour OU 2 comprimés d'Oprymeia 0,088 mg trois fois par jour	1 comprimé d'Oprymeia 0,35 mg trois fois par jour OU 2 comprimés d'Oprymeia 0,18 mg trois fois par jour
Dose quotidienne totale (mg)	0,54	1,1

La dose d'entretien habituelle est de 1,1 mg/jour. Cependant, votre dose peut devoir être augmentée encore davantage. Le cas échéant, votre médecin peut augmenter votre dose en comprimés jusqu'à un maximum de 3,3 mg de pramipexole par jour. Une dose d'entretien inférieure à trois comprimés d'Oprymeia 0,088 mg par jour est également possible.

	Dose d'entretien minimale	Dose d'entretien maximale
Nombre de comprimés	1 comprimé d'Oprymeia	1 comprimé d'Oprymeia 1,1 mg

	0,088 mg trois fois par jour	trois fois par jour
Dose quotidienne totale (mg)	0,264	3,3

Patients présentant une insuffisance rénale

Si vous souffrez d'insuffisance rénale modérée ou sévère, votre médecin pourra vous prescrire une dose réduite. Dans ce cas, votre traitement pourra se limiter à une ou deux prises par jour. Si vous présentez une insuffisance rénale modérée, la posologie initiale habituelle est de 1 comprimé d'Opryme 0,088 mg deux fois par jour. En cas d'insuffisance rénale sévère, la dose initiale habituelle n'est que de 1 comprimé d'Opryme 0,088 mg par jour.

Si vous avez pris plus d'Opryme que vous n'auriez dû

Si vous absorbez accidentellement un nombre trop important de comprimés:

- Appelez immédiatement votre médecin traitant ou rendez vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche.
- Vous risquez d'avoir des vomissements, une agitation, ou tout autre effet indésirable décrit à la rubrique 4. (Effets indésirables éventuels).

Si vous oubliez de prendre Opryme

Ne vous inquiétez pas. Ne prenez simplement pas cette dose puis reprenez le cours habituel de votre traitement. Ne prenez pas de dose double en une seule fois pour compenser la dose oubliée.

Si vous arrêtez de prendre Opryme

N'arrêtez pas de prendre Opryme sans en avoir au préalable parlé à votre médecin. Si vous devez arrêter de prendre ce médicament, votre médecin réduira progressivement la posologie. Cela réduit les risques d'aggraver les symptômes.

Si vous souffrez de la maladie de Parkinson, vous ne devez pas interrompre brutalement le traitement par Opryme. Dans certains cas, vous pourrez présenter une maladie dénommée syndrome malin des neuroleptiques. Cette affection peut constituer un risque majeur pour la santé. Ses symptômes sont les suivants:

- akinésie (perte des mouvements musculaires)
- rigidité musculaire
- fièvre
- instabilité de la pression artérielle
- tachycardie (augmentation de la fréquence cardiaque)
- confusion
- diminution du niveau de conscience (notamment coma)

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'information à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. L'évaluation de ces effets indésirables est basée sur les fréquences suivantes:

Très fréquents:	peut affecter plus d'1 personne sur 10
Fréquents:	peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10
Peu fréquents:	peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100
Rares:	peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000
Très rares:	peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000

Si vous souffrez de la **maladie de Parkinson**, vous pouvez voir survenir les effets indésirables suivants:

Très fréquents:

- Dyskinésie: (mouvements involontaires anormaux)
- Somnolence
- Etourdissements
- Nausées

Fréquents:

- Envie de se comporter de façon inhabituelle
- Hallucinations (voir, entendre, ressentir des choses qui n'existent pas)
- Confusion
- Fatigue
- Insomnie
- Rétention d'eau, généralement dans les jambes (œdème périphérique)
- Céphalées
- Hypotension (pression artérielle basse)
- Rêves anormaux
- Constipation
- Altération de la vision
- Vomissements
- Perte de poids y compris diminution de l'appétit

Peu fréquents:

- Paranoïa (par exemple peur excessive pour son propre bien-être)
- Idées délirantes
- Somnolence diurne excessive et accès de sommeil d'apparition soudaine
- Amnésie (troubles de la mémoire)
- Hyperkinésie (augmentation des mouvements et incapacité à rester immobile)
- Prise de poids
- Réactions allergiques (par exemple éruption cutanée, prurit, hypersensibilité)
- Evanouissement
- Insuffisance cardiaque (problèmes cardiaques pouvant causer un essoufflement ou un gonflement des chevilles)*
- Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique*
- Agitation
- Dyspnée (difficultés à respirer)
- Hoquet
- Pneumonie (infection des poumons)
- Incapacité à résister à l'impulsion, au besoin ou à la tentation d'accomplir un acte qui pourrait être dangereux pour vous-même ou pour les autres, par exemple:
 - Impulsion forte à jouer (de l'argent) de façon excessive malgré les graves conséquences sur votre vie personnelle ou familiale,
 - Modification ou augmentation de l'intérêt porté au sexe et comportement préoccupant pour vous ou pour les autres, par exemple des pulsions sexuelles accrues,
 - Achats ou dépenses excessifs incontrôlables,
 - Manger de façon excessive (manger de grosses quantités de nourriture dans un laps de temps très court) ou compulsions alimentaires (manger plus que d'habitude et plus que nécessaire pour atteindre la satiété)*.

Informez votre médecin si vous présentez l'un de ces comportements; il discutera avec vous des moyens pour gérer ou réduire ces symptômes.

Pour les effets indésirables suivis d'un *, une estimation précise de la fréquence n'est pas possible, puisque ces effets indésirables n'ont pas été observés parmi les 2 762 patients inclus dans les essais cliniques et traités par le pramipexole. La catégorie de fréquence n'est probablement pas supérieure à « peu fréquent ».

Si vous souffrez d'une **autre pathologie**, vous pouvez voir survenir les effets indésirables suivants:

Très fréquents:

- Nausées (avoir mal au cœur)

Fréquents:

- Modification des phases de sommeil, insomnie et somnolence
- Fatigue
- Céphalées
- Rêves anormaux
- Constipation
- Etourdissements
- Vomissements

Peu fréquents:

- Envie de se comporter de façon inhabituelle*
- Insuffisance cardiaque (problèmes cardiaques pouvant causer un essoufflement ou un gonflement des chevilles)*
- Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique*
- Dyskinésie (mouvements involontaires anormaux)
- Hyperkinésie (augmentation des mouvements et incapacité à rester immobile)*
- Paranoïa (par exemple peur excessive pour son propre bien-être)*
- Idées délirantes*
- Amnésie (troubles de la mémoire)*
- Hallucinations (voir, entendre, ressentir des choses qui n'existent pas)
- Confusion
- Somnolence diurne excessive et accès de sommeil d'apparition soudaine
- Prise de poids
- Hypotension (pression artérielle basse)
- Rétention d'eau, généralement dans les jambes (œdème périphérique)
- Réactions allergiques (par exemple éruption cutanée, démangeaisons, hypersensibilité)
- Evanouissement
- Agitation
- Troubles visuels
- Perte de poids
- Dyspnée (difficultés à respirer)
- Hoquet
- Pneumonie (infection des poumons)*
- Incapacité à résister à l'impulsion, au besoin ou à la tentation d'accomplir un acte qui pourrait être dangereux pour vous-même ou pour les autres, par exemple:
 - Impulsion forte à jouer (de l'argent) de façon excessive malgré les graves conséquences sur votre vie personnelle ou familiale,
 - Modification ou augmentation de l'intérêt porté au sexe et comportement préoccupant pour vous ou pour les autres, par exemple des pulsions sexuelles accrues,
 - Achats ou dépenses excessifs incontrôlables,
 - Manger de façon excessive (manger de grosses quantités de nourriture dans un laps de temps très court) ou compulsions alimentaires (manger plus que d'habitude et plus que nécessaire pour atteindre la satiété)*.

Informez votre médecin si vous présentez l'un de ces comportements; il discutera avec vous des moyens pour gérer ou réduire ces symptômes.

Pour les effets indésirables suivis d'un *, une estimation précise de la fréquence n'est pas possible, puisque ces effets indésirables n'ont pas été observés parmi les 1 395 patients inclus dans les essais cliniques et traités par le pramipexole. La catégorie de fréquence n'est probablement pas supérieure à « peu fréquent ».

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

5. Comment conserver Oprymea

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après la mention EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Oprymea

- La substance active est le pramipexole. Un comprimé contient respectivement 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg, 0,7 mg ou 1,1 mg de pramipexole base (correspondant à 0,125 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg ou 1,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté).
- Les autres composants sont: mannitol, amidon de maïs, amidon de maïs pré-gélatinisé, povidone K25, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium.

A quoi ressemble Oprymea et que contient une boîte

Les comprimés de 0,088 mg sont blancs, ronds, avec des bords biseautés et « P6 » gravé sur une face du comprimé.

Les comprimés de 0,18 mg sont blancs, ovales, avec des bords biseautés, un sillon de sécabilité sur les deux faces, et avec « P7 » gravé sur les deux moitiés d'une seule face du comprimé. Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

Les comprimés de 0,35 mg sont blancs, ovales, avec des bords biseautés, un sillon de sécabilité sur les deux faces, et avec « P8 » gravé sur les deux parties d'une seule face du comprimé. Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

Les comprimés de 0,70 mg sont blancs, ronds, avec des bords biseautés, un sillon de sécabilité sur les deux faces, et avec « P9 » gravé sur les deux parties d'une seule face du comprimé. Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

Les comprimés de 1,1 mg sont blancs, ronds, avec des bords biseautés et un sillon de sécabilité sur les deux faces. Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

Oprymea est disponible en plaquettes contenant 10 comprimés par plaquette, en boîtes contenant 20, 30, 60, 90 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

Fabricant

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0)6 671 658

Ελλάδα

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 46 8 643 67 66

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 333 7288 668

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Malta

E.J. Bussutil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 32 3 321 63 52 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.,
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

Tel: + 370 5 236 27 40

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est le.

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

Notice: Information de l'utilisateur

Oprymea 0,26 mg comprimé à libération prolongée
Oprymea 0,52 mg comprimé à libération prolongée
Oprymea 1,05 mg comprimé à libération prolongée
Oprymea 1,57 mg comprimé à libération prolongée
Oprymea 2,1 mg comprimé à libération prolongée
Pramipexole

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice:

1. Qu'est-ce que Oprymea et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Oprymea
3. Comment prendre Oprymea
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Oprymea
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Oprymea et dans quel cas est-il utilisé?

Oprymea contient la substance active pramipexole et appartient à une classe de médicaments appelés agonistes dopaminergiques, qui stimulent les récepteurs à la dopamine situés dans le cerveau. La stimulation des récepteurs de la dopamine déclenche des impulsions nerveuses dans le cerveau qui contribuent au contrôle des mouvements du corps.

Oprymea, utilisé seul ou en association à la lévodopa (autre médicament pour la maladie de Parkinson), est indiqué pour le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson chez l'adulte.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Oprymea?

Ne prenez jamais Oprymea

- si vous êtes allergique au pramipexole ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Oprymea. Informez votre médecin si vous présentez, avez présenté ou si vous développez des affections ou des symptômes quelconques, en particulier ceux indiqués ci-dessous:

- Maladie des reins.
- Hallucinations (voir, entendre ou ressentir des choses qui n'existent pas). La plupart des hallucinations sont visuelles.
- Dyskinésie (c'est-à-dire des mouvements anormaux et non contrôlés des membres). Si vous présentez une maladie de Parkinson avancée et si vous prenez également de la lévodopa, vous pouvez développer des dyskinésies pendant la période d'augmentation de doses d'Oprymea.
- Somnolence et épisodes d'endormissement soudain.

- Psychose, (par exemple comparable aux symptômes de la schizophrénie).
- Troubles de la vue.
Vos yeux devront être examinés à intervalles réguliers au cours du traitement.
- Maladie sévère du cœur ou des vaisseaux sanguins.
Votre pression artérielle devra être contrôlée régulièrement, en particulier au début du traitement. Ces précautions sont destinées à éviter une hypotension orthostatique (chute de la pression artérielle en se levant).

Informez votre médecin si vous ou votre famille/soignant remarquez que vous développez des envies ou besoins impérieux d'adopter un comportement qui vous est inhabituel et que vous ne pouvez pas résister à l'impulsion, au besoin ou à la tentation d'effectuer des activités qui pourraient être dangereuses pour vous-même ou pour les autres. C'est ce qu'on appelle les troubles du contrôle des impulsions, qui comprennent des comportements tels que dépendance au jeu, prise excessive de nourriture, dépenses excessives, pulsions et obsessions sexuelles anormalement accrues avec une augmentation des pensées et des sensations à caractère sexuel. Votre médecin devra peut-être ajuster ou interrompre votre traitement.

Enfants et adolescents

Le traitement par Oprymea n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Oprymea

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela comprend les médicaments, médicaments à base de plantes, aliments diététiques ou compléments alimentaires obtenus sans ordonnance.

Vous devez éviter de prendre Oprymea simultanément à des antipsychotiques.

Soyez prudent si vous prenez d'autres médicaments tels que:

- la cimétidine (utilisée dans le traitement de l'excès d'acidité gastrique et d'ulcère gastrique);
- l'amantadine (qui peut être utilisée comme traitement de la maladie de Parkinson);
- la mexilétine (utilisée dans le traitement des battements irréguliers du cœur, affection appelée arythmie ventriculaire);
- la zidovudine (qui peut être utilisée dans le traitement du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), une maladie du système immunitaire humain);le cisplatine (utilisé dans le traitement de différents types de cancer);
- la quinine (qui peut être utilisée pour la prévention des crampes nocturnes douloureuses des jambes et pour le traitement d'un type de paludisme appelé paludisme à P.Falciparum (forme maligne du paludisme);
- le procainamide (utilisé dans le traitement des battements irréguliers du cœur).

Si vous prenez de la lévodopa, il est recommandé de réduire la posologie de lévodopa lorsque vous commencez un traitement par Oprymea.

Des précautions doivent être prises si vous utilisez des médicaments ayant un effet sédatif ou si vous buvez de l'alcool. L'effet additif d'Oprymea peut affecter votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser les machines.

Oprymea avec des aliments, boissons et de l'alcool

Vous devez prendre des précautions si vous buvez de l'alcool pendant un traitement par Oprymea. Oprymea peut être pris pendant ou en dehors des repas.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Votre médecin discutera alors avec vous afin de déterminer si vous devez continuer à prendre Oprymea.

Les effets d'Oprymea sur l'enfant à naître ne sont pas connus. Ainsi, ne prenez pas Oprymea si vous êtes enceinte, sauf si votre médecin vous recommande de le faire.

Oprymea ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement. Oprymea peut réduire la production de lait. De même, le médicament peut passer dans le lait maternel et atteindre votre enfant. En cas de nécessité de traitement par Oprymea, l'allaitement devra être interrompu.

Demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Oprymea peut provoquer des hallucinations (voir, entendre ou ressentir des choses qui n'existent pas). Si tel est le cas, vous devez vous abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

Oprymea peut causer une somnolence et des accès de sommeil d'apparition soudaine, en particulier chez les patients atteints de la maladie de Parkinson.

Si vous présentez ces effets indésirables, vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines. Vous devez informer votre médecin si cette situation se produit.

3. Comment prendre Oprymea

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin vous indiquera le bon dosage.

Prenez Oprymea comprimés à libération prolongée une seule fois par jour, et tous les jours vers la même heure.

Vous pouvez prendre Oprymea pendant ou en dehors des repas. Avalez les comprimés entiers avec de l'eau.

Ne pas mâcher, couper ou écraser les comprimés à libération prolongée. Si les comprimés sont mâchés, coupés ou écrasés, il existe un risque de surdosage, car le médicament pourrait être libéré dans votre organisme trop rapidement.



Au cours de la première semaine, la dose quotidienne habituelle est de 0,26 mg de pramipexole. Cette dose sera augmentée tous les 5 à 7 jours selon les instructions de votre médecin jusqu'à ce que vos symptômes soient contrôlés (dose d'entretien).

Schéma d'augmentation des doses d'Oprymea comprimés à libération prolongée		
Semaine	Dose quotidienne (mg)	Nombre de comprimés
1	0,26	Un comprimé d'Oprymea 0,26 mg à libération prolongée.
2	0,52	Un comprimé d'Oprymea 0,52 mg à libération prolongée, OU deux comprimés d'Oprymea 0,26 mg à libération prolongée.
3	1,05	Un comprimé de Oprymea 1,05 mg à libération prolongée, OU

		deux comprimés d'Opryme 0,52 mg à libération prolongée, OU quatre comprimés d'Opryme 0,26 mg à libération prolongée.
--	--	--

La dose d'entretien habituelle est de 1,05 mg par jour. Cependant, votre dose peut devoir être augmentée encore davantage. Le cas échéant, votre médecin augmentera votre dose jusqu'à un maximum de 3,15 mg de pramipexole par jour. Une dose d'entretien plus faible d'un comprimé d'Opryme 0,26 mg à libération prolongée par jour est également possible.

Patients présentant une insuffisance rénale

Si vous présentez une insuffisance rénale, votre médecin pourra vous conseiller de prendre la dose initiale habituelle d'un comprimé à libération prolongée à 0,26 mg, seulement un jour sur deux au cours de la première semaine.

Après cela, votre médecin pourra augmenter la fréquence d'administration jusqu'à un comprimé à libération prolongée à 0,26 mg tous les jours. Si une augmentation supplémentaire de la dose est nécessaire, votre médecin ajustera la posologie par paliers de 0,26 mg de pramipexole.

Si vous présentez des problèmes rénaux graves, votre médecin pourra changer votre traitement pour une forme différente de pramipexole. Si au cours du traitement, vos problèmes rénaux s'aggravent, vous devez contacter votre médecin dès que possible.

Si vous remplacez un traitement par Opryme comprimés (à libération immédiate)

Votre médecin adaptera la dose d'Opryme comprimés à libération prolongée en fonction de la dose d'Opryme comprimés (à libération immédiate) que vous preniez auparavant.

Prenez Opryme comprimés (à libération immédiate) normalement le jour précédent le changement de traitement. Ensuite, le lendemain matin prenez Opryme comprimés à libération prolongée, et interrompez le traitement par Opryme comprimés (à libération immédiate).

Si vous avez pris plus d'Opryme que vous n'auriez dû

Si vous absorbez accidentellement un nombre trop important de comprimés:

- Appelez immédiatement votre médecin traitant ou rendez vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche.
- Vous risquez d'avoir des vomissements, une agitation, ou tout autre effet indésirable décrit à la rubrique 4. (Effets indésirables éventuels).

Si vous oubliez de prendre Opryme

Si vous oubliez de prendre une dose d'Opryme, mais que vous vous en apercevez dans les douze heures suivant l'heure qui était prévue normalement, prenez immédiatement votre comprimé puis prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle.

Si vous vous apercevez de votre oubli plus de 12 heures après, prenez seulement la dose suivante comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Opryme

N'arrêtez pas de prendre Opryme sans en avoir au préalable parlé à votre médecin. Si vous devez arrêter de prendre ce médicament, votre médecin réduira progressivement la posologie. Cela réduit les risques d'aggraver les symptômes.

Si vous souffrez de la maladie de Parkinson, vous ne devez pas interrompre brutalement le traitement par Opryme. Dans certains cas, vous pourriez présenter une maladie dénommée syndrome malin des neuroleptiques. Cette affection peut constituer un risque majeur pour la santé. Ses symptômes sont les suivants:

- akinésie (perte des mouvements musculaires),
- rigidité musculaire,
- fièvre,
- instabilité de la pression artérielle,

- tachycardie (augmentation de la fréquence cardiaque),
- confusion,
- diminution du niveau de conscience (notamment coma).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. L'évaluation de ces effets indésirables est basée sur les fréquences suivantes:

Très fréquents:	peut affecter plus d'1 personne sur 10
Fréquents:	peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10
Peu fréquents:	peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100
Rares:	peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000
Très rares:	peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000

Si vous souffrez de la maladie de Parkinson, vous pouvez voir survenir les effets indésirables suivants:

Très fréquents:

- Dyskinésie (mouvements involontaires anormaux)
- Somnolence
- Etourdissements
- Nausées (avoir mal au cœur)

Fréquents:

- Envie de se comporter de façon inhabituelle
- Hallucinations (voir, entendre ou ressentir des choses qui n'existent pas)
- Confusion
- Fatigue
- Insomnie
- Rétention d'eau, généralement dans les jambes (œdème périphérique)
- Céphalées
- Hypotension (pression artérielle basse)
- Rêves anormaux
- Constipation
- Altération de la vision
- Vomissements
- Perte de poids y compris diminution de l'appétit

Peu fréquents:

- Paranoïa (par exemple peur excessive pour son propre bien-être)
- Idées délirantes
- Somnolence diurne excessive et accès de sommeil d'apparition soudaine
- Amnésie (troubles de la mémoire)
- Hyperkinésie (augmentation des mouvements et incapacité à rester immobile)
- Prise de poids
- Réactions allergiques (par exemple éruption cutanée, démangeaisons, hypersensibilité)
- Evanouissement
- Insuffisance cardiaque (problèmes cardiaques pouvant causer un essoufflement ou un gonflement des chevilles)*
- Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique*
- Agitation
- Dyspnée (difficultés à respirer)

- Hoquet
- Pneumonie (infection des poumons)
- Incapacité à résister à l'impulsion, au besoin ou à la tentation d'accomplir un acte qui pourrait être dangereux pour vous-même ou pour les autres, par exemple:
 - Impulsion forte à jouer (de l'argent) de façon excessive malgré les graves conséquences sur votre vie personnelle ou familiale.
 - Modification ou augmentation de l'intérêt porté au sexe et comportement préoccupant pour vous ou pour les autres, par exemple des pulsions sexuelles accrues.
 - Achats ou dépenses excessifs incontrôlables.
 - Manger de façon excessive (manger de grosses quantités de nourriture dans un laps de temps très court) ou compulsions alimentaires (manger plus que d'habitude et plus que nécessaire pour atteindre la satiété)*.

Informez votre médecin si vous présentez l'un de ces comportements; il discutera avec vous des moyens pour gérer ou réduire ces symptômes.

Pour les effets indésirables suivis d'un *, une estimation précise de la fréquence n'est pas possible, puisque ces effets indésirables n'ont pas été observés parmi les 2 762 patients inclus dans les essais cliniques et traités par le pramipexole. La catégorie de fréquence n'est probablement pas supérieure à « peu fréquent ».

Si vous souffrez du syndrome des jambes sans repos, vous pouvez voir survenir les effets indésirables suivants:

Très fréquents:

- Nausées (avoir mal au cœur)

Fréquents:

- Modification des phases de sommeil, insomnie et somnolence
- Fatigue
- Céphalées
- Rêves anormaux
- Constipation
- Etourdissements
- Vomissements

Peu fréquents:

- Envie de se comporter de façon inhabituelle*
- Insuffisance cardiaque (problèmes cardiaques pouvant causer un essoufflement ou un gonflement des chevilles)*
- Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique*
- Dyskinésie (mouvements involontaires anormaux)
- Hyperkinésie (augmentation des mouvements et incapacité à rester immobile)*
- Paranoïa (par exemple peur excessive pour son propre bien-être)*
- Idées délirantes*
- Amnésie (troubles de la mémoire)*
- Hallucinations (voir, entendre ou ressentir des choses qui n'existent pas)
- Confusion
- Somnolence diurne excessive et accès de sommeil d'apparition soudaine
- Prise de poids
- Hypotension (pression artérielle basse)
- Rétention d'eau, généralement dans les jambes (œdème périphérique)
- Réactions allergiques (par exemple éruption cutanée, démangeaisons, hypersensibilité)
- Evanouissement
- Agitation
- Altération de la vision
- Perte de poids y compris diminution de l'appétit

- Dyspnée (difficultés à respirer)
- Hoquet
- Pneumonie (infection des poumons)*
- Incapacité à résister à l'impulsion, au besoin ou à la tentation d'accomplir un acte qui pourrait être dangereux pour vous-même ou pour les autres, par exemple:
 - Impulsion forte à jouer (de l'argent) de façon excessive malgré les graves conséquences sur votre vie personnelle ou familiale.
 - Modification ou augmentation de l'intérêt porté au sexe et comportement préoccupant pour vous ou pour les autres, par exemple des pulsions sexuelles accrues.
 - Achats ou dépenses excessifs incontrôlables.
 - Manger de façon excessive (manger de grosses quantités de nourriture dans un laps de temps très court) ou compulsions alimentaires (manger plus que d'habitude et plus que nécessaire pour atteindre la satiété)*.

Informez votre médecin si vous présentez l'un de ces comportements; il discutera avec vous des moyens pour gérer ou réduire ces symptômes.

Pour les effets indésirables suivis d'un *, une estimation précise de la fréquence n'est pas possible, puisque ces effets indésirables n'ont pas été observés parmi les 1 395 patients inclus dans les essais cliniques et traités par le pramipexole. La catégorie de fréquence n'est probablement pas supérieure à « peu fréquent ».

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Opryme

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après la mention EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.
Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Opryme

- La substance active est le pramipexole. Chaque comprimé contient 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg ou 3,15 mg de pramipexole correspondant respectivement à 0,375 mg, 0,75 mg, 1,5 mg, 2,25 mg, 3 mg, 3,75 mg ou 4,5 mg de dichlorhydrate de pramipexole monohydraté.
- Les autres composants sont: hypromellose, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Qu'est ce que Oprymea et contenu de l'emballage extérieur

Oprymea 0,26 mg comprimés à libération prolongée sont blanc à presque blanc, rond (10 mm de diamètre), comprimé légèrement biconvexe gravé avec « P1 » sur une face, avec les bords biseautés et quelques taches possibles.

Oprymea 0,52 mg comprimés à libération prolongée sont blanc à presque blanc, rond (10 mm de diamètre), comprimé légèrement biconvexe gravé avec « P2 » sur une face, avec les bords biseautés et quelques taches possibles.

Oprymea 1,05 mg comprimés à libération prolongée sont blanc à presque blanc, rond (10 mm de diamètre), comprimé légèrement biconvexe gravé avec « P3 » sur une face, avec les bords biseautés et quelques taches possibles.

Oprymea 1,57 mg comprimés à libération prolongée sont blanc à presque blanc, rond (10 mm de diamètre), comprimé légèrement biconvexe gravé avec « P12 » sur une face, avec les bords biseautés et quelques taches possibles.

Oprymea 2,1 mg comprimés à libération prolongée sont blanc à presque blanc, rond (10 mm de diamètre), comprimé légèrement biconvexe gravé avec « P4 » sur une face, avec les bords biseautés et quelques taches possibles.

Oprymea est disponible en plaquettes thermoformées de 10 comprimés par plaquette, en boîtes de 10, 30, 90 et 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

Fabricant

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

België/Belgique/Belgien

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Lietuva

UAB KRKA Lietuva
Tel: + 370 5 236 27 40

България

Представителство на KRKA в България
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Luxembourg/Luxemburg

KRKA, d.d., Novo mesto
Tél/Tel: + 32 (0)3 321 63 52

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 361 (0) 355 8490

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Nederland

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 32 3 321 63 52 (BE)

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Ελλάδα

Österreich

QUALIA PHARMA S.A.
Τηλ: +30 (0)210 2832941

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 81

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

Krka – farma d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 100

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 293 91 80

Ísland

KRKA Sverige AB
Sími: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

Kipa Pharmacal Ltd.
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Sverige AB
Puh/Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

United Kingdom

Consilient Health (UK) Ltd.
Tel: + 44 (0)2089562310

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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