

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 mai 2015

SIFROL 0,088 mg, comprimé non sécable

B/30 (CIP : 34009 363 467 9 6)

SIFROL 0,18 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 363 469 1 8)

B/100 (CIP : 34009 363 471 6 8)

SIFROL 0,35 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 363 472 2 9)

SIFROL 0,7 mg, comprimé sécable

B/30 (CIP : 34009 363 474 5 8)

B/100 (CIP : 34009 363 475 1 9)

SIFROL 0,26 mg, comprimé à libération prolongée

B/10 (CIP : 34009 397 490 3 7)

B/30 (CIP : 34009 397 492 6 6))

SIFROL 0,52 mg, comprimé à libération prolongée

B/10 (CIP : 34009 397 494 9 5)

B/30 (CIP 34009 397 495 5 6))

SIFROL 1,05 mg, comprimé à libération prolongée

B/10 (CIP : 34009 397 496 1 7),

B/30 (CIP : 34009 397 497 8 5)

SIFROL 2,1 mg, comprimé à libération prolongée

B/30 (CIP : 34009 397 499 0 7)

Laboratoire BOEHRINGER INGELHEIM FRANCE

DCI	pramipexole
Code ATC (2014)	N04BC05 (agoniste dopaminergique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« SIFROL 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 »).

	SIFROL est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré à sévère à des doses allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base par jour (0,75 mg de la forme sel). »
--	---

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (centralisée)	SIFROL 0,088 mg, 0,18 mg et 0,7 mg, comprimés : 14 octobre 1997 ; SIFROL 0,35 mg, comprimés : 16 novembre 1999 ; SIFROL 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 2,1 mg, et 3,15 mg comprimés à libération prolongée : 8 octobre 2009.	
	Rectificatifs : rubriques 4.4 et 4.8 (cf. tableau en annexe)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classement ATC	N N04 N04B N04BC N04BC05	Système nerveux Antiparkinsoniens Dopaminergiques Agonistes dopaminergiques Pramipexole

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 08/07/2010.

Dans son avis de renouvellement du 11 mai 2011, la Commission a considéré que le SMR de SIFROL était important dans les indications relatives au traitement de la maladie de Parkinson.

Dans son avis de réévaluation du 19 décembre 2012, la Commission a considéré que « le SMR de SIFROL est modéré dans le syndrome des jambes sans repos idiopathique mais uniquement chez les patients à un stade très sévère. En effet, la gravité de certains effets indésirables impose de ne pas exposer des formes moins sévères à ce médicament. »

SIFROL n'est actuellement pas inscrit sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos.

Le Laboratoire ne peut donner suite à la demande de la Commission de la Transparence de réaliser une étude post-inscription dans cette indication non remboursable.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« SIFROL 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 »).

SIFROL est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré à sévère à des doses allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base par jour (0,75 mg de la forme sel). »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a pas fourni de nouvelles données comparatives d'efficacité.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 7 avril 2010 au 6 avril 2013).

► Parmi les données déposées, le dossier comporte les résultats d'une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, ayant évalué la tolérance du pramipexole versus rasagiline (IMAOB)¹. Au total, 109 patients ont été randomisés en 2 groupes : rasagiline (1 mg/jour), n=53, pramipexole (1,5 mg/jour), n=56. Le critère de jugement principal était la fréquence des événements indésirables au cours de 15 semaines de traitement. Au total, 45% des patients du groupe pramipexole ont rapporté au moins un événement indésirable cliniquement significatif versus 32% des patients du groupe rasagiline (diff. -12,6%, IC₉₅ [-27,8 ; 2,6]). Les nausées/vomissements ont été plus fréquemment observés sous pramipexole (28,6% vs 9,4% sous rasagiline), de même pour les troubles du sommeil (35,7% vs 17,0%). Eruptions cutanées (9,4% vs 0%) et prises de poids >5 kg (15,4% vs 3,6%) ont été plus fréquentes sous rasagiline.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment concernant les rubriques « effets indésirables », « mises et garde et précautions d'emploi » ou « contre-indications ». (cf. Annexe)

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel hiver 2014), SIFROL a fait l'objet de 148 686 prescriptions.

SIFROL est majoritairement prescrit dans la maladie de Parkinson (53% des prescriptions) et dans « Autres syndromes précisés extra-pyramidaux et troubles de la motricité » (44% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la maladie de Parkinson et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte.^{2, 3, 4, 5}

1 Viallet F, Pitel S, Lancrenon S. Evaluation of the safety and tolerability of rasagiline in the treatment of the early stages of Parkinson's disease. *Current Medical Research & Opinion* 2013; 29: 23–31.

2 Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013; 20: 5-15.

3 Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Early (uncomplicated) Parkinson's disease. http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guideline_papers/EFNS_guideline_2011_Ear/uncomplicated_Parkinsons_disease.pdf

Depuis les dernières évaluations par la Commission du 11 mai 2011 et 19 décembre 2012, la place de SIFROL dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 11 mai 2011 et 19 décembre 2012 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

► La maladie de Parkinson associe tremblements au repos, rigidité, bradykinésie ou akinésie et perte des réflexes posturaux. A ces troubles moteurs sont associés, au cours de l'évolution, des troubles neurovégétatifs, des plaintes sensitivo-douloreuses et des troubles mentaux. La maladie de Parkinson s'installe habituellement de façon insidieuse, évolue sur un mode lentement progressif et se caractérise par une évolution vers un handicap et une dégradation marquée de la qualité de vie. Elle engage le pronostic vital.

- SIFROL est un traitement antiparkinsonien à visée symptomatique.
- Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.
- Il existe des alternatives thérapeutiques.
- SIFROL est un traitement de première ou de deuxième intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par SIFROL reste important dans le traitement de la maladie de Parkinson.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans le traitement de la maladie de Parkinson.

► **Taux de remboursement proposé : 65 %**

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

4 Oertel WH, Berardelli A, Bloem BR et al. Late (complicated) Parkinson's disease.

http://www.efns.org/fileadmin/user_upload/guidline_papers/EFNS_guideline_2011_Late_complicated_Parkinsons_disease.pdf

5 Haute Autorité de Santé. Guide Parcours de Soins - Maladie de Parkinson. (Juin 2014)

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201204/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf

SIFROL à libération immédiate (0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg et 0,7 mg, comprimés)

SIFROL – 03/2011 – WS101	SIFROL – 10/2014 – WS0648
<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>SIFROL 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").</p> <p>SIFROL est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré à sévère à des doses allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) (voir paragraphe 4.2.).</p>	<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>SIFROL 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").</p> <p>SIFROL est indiqué chez l'adulte pour le traitement symptomatique du syndrome idiopathique des jambes sans repos modéré à sévère à des doses allant jusqu'à 0,54 mg de la forme base (0,75 mg de la forme sel) (voir paragraphe 4.2.).</p>
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p><u>Maladie de Parkinson</u> .../... .../... .../...</p> <p><u>Syndrome des jambes sans repos</u> .../... .../... .../...</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p><u>Maladie de Parkinson</u> .../... <u>Patients insuffisants rénaux</u> .../... <u>Patients insuffisants hépatiques</u> .../...</p> <p><u>Syndrome des jambes sans repos</u> .../... <u>Patients insuffisants rénaux</u> .../... <u>Patients insuffisants hépatiques</u> .../...</p>
<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.</p>	<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>.../... <u>Troubles du contrôle des impulsions et comportements compulsifs</u></p> <p>Des cas de jeux pathologiques, de libido accrue, et d'hypersexualité ont été rapportés chez des patients traités pour la maladie de Parkinson par des agonistes dopaminergiques, dont SIFROL. Par ailleurs, les patients et les soignants doivent être prévenus des autres symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme l'augmentation de la prise de nourriture et les achats compulsifs qui peuvent survenir. Une réduction de dosage / un arrêt progressif devrait être envisagé(e).</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>.../... <u>Troubles du contrôle des impulsions</u></p> <p>Les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et les compulsions alimentaires chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, dont SIFROL. Une réduction</p>

.../...

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par SIFROL : 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 ; confusion, constipation, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, insomnie, désordres de la libido, nausées, paranoïa, œdème périphérique, 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 pramipexole 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 du pramipexole 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 dans la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos. Les effets indésirables reportés dans ces tableaux sont les effets ayant concernés 0,1% ou plus des patients traités par du pramipexole et décrits significativement plus fréquemment chez ces derniers que chez ceux sous placebo, ou ceux considérés comme cliniquement pertinents. 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 ($\geq 1/100$ à $1 < 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

de dosage / un arrêt progressif **doit** être envisagé(e) en cas de survenue de tels symptômes.

Manie et délire

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

.../...

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par SIFROL : 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, **délire**, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, **secrétion inappropriée d'hormone antidiurétique**, insomnie, désordres de la libido, **manie**, nausées, paranoïa, œdème périphérique, 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 pramipexole 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 du pramipexole 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 dans la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos. Les effets indésirables reportés dans ces tableaux sont les effets ayant concernés 0,1% ou plus des patients traités par du pramipexole et décrits significativement plus fréquemment chez ces derniers que chez ceux sous placebo, ou ceux considérés comme cliniquement pertinents. 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 ($\geq 1/100$ à $1 < 1/10$) ; peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rares ($< 1/10\ 000$).

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 pramipexole que sous placebo sont : nausées, dyskinésies, hypotension, étourdissements, somnolence, insomnie, constipation, hallucinations, céphalées et fatigue. L'incidence de la somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1.5 mg de pramipexole sel/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.

Tableau 1 : Maladie de Parkinson

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquents	Pneumonie
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, achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie, 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
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

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 pramipexole que sous placebo sont : nausées, dyskinésies, hypotension, étourdissements, somnolence, insomnie, constipation, hallucinations, céphalées et fatigue. L'incidence de la somnolence est augmentée à des doses supérieures à 1.5 mg de pramipexole sel/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.

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 antidiurétique¹
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 nourriture¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, jeu pathologique, agitation, délire
Rares	Manie
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 cardiaque¹
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

Syndrome des jambes sans repos, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints de syndrome des jambes sans repos sont : nausées, céphalées, étourdissements et fatigue. Les cas de nausées et de fatigue rapportés sous pramipexole ont été plus fréquents chez les femmes (respectivement 20.8% et 10.5%) que chez les hommes (6.7% et 7.3% respectivement).

Tableau 2 : Syndrome des jambes sans repos

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquent	Pneumonie
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, état confusionnel, idées délirantes, hallucinations, hyperphagie, troubles de la libido, paranoïa, agitation
Troubles du système nerveux	
Fréquents	Sensation vertigineuse, céphalées, somnolence
Peu fréquents	Amnésie, dyskinésie, hyperkinésie, accès de sommeil d'apparition brutale, syncope
Affections oculaires	
Peu fréquents	Altération de la vision notamment diplopie, vue trouble et acuité visuelle diminuée
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, œdème périphérique
Investigations	
Fréquents	Perte de poids y compris diminution de l'appétit
Peu fréquents	Prise de poids

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 fréquente, mais peut être inférieure. Une estimation précise de la fréquence n'est pas possible car cet effet indésirable n'apparaît pas dans la base de données des essais cliniques incluant 2 762 patients atteints de la maladie de Parkinson et traités par le pramipexole.

Syndrome des jambes sans repos, effets indésirables les plus fréquents

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 5\%$) chez les patients atteints de syndrome des jambes sans repos sont : nausées, céphalées, étourdissements et fatigue. Les cas de nausées et de fatigue rapportés sous pramipexole ont été plus fréquents chez les femmes (respectivement 20.8% et 10.5%) que chez les hommes (6.7% et 7.3% respectivement).

Tableau 2 : Syndrome des jambes sans repos

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 la consommation excessive 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, manie ¹ , délire ¹
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

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

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 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 et comportements compulsifs

Il a été rapporté chez des patients traités pour la maladie de Parkinson par des agonistes dopaminergiques dont SIFROL, en particulier à des doses élevées, l'apparition de signes de jeux pathologiques, une augmentation de la libido et une hypersexualité généralement réversibles à la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement (voir également paragraphe 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.

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

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

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 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 SIFROL (voir rubrique 4.4).

Lors d'une étude transversale, rétrospective et cas-témoins incluant 3 090 patients souffrant de la Maladie de Parkinson, 13,6% de l'ensemble des patients qui ont reçu un traitement dopaminergique ou un traitement non-dopaminergique ont présenté des symptômes de troubles du contrôle des impulsions au cours des six derniers mois. Les manifestations observées comprenaient le jeu pathologique, les achats compulsifs, la **consommation excessive** de nourriture et le comportement sexuel compulsif (hypersexualité).

Les facteurs de risque indépendants possibles des troubles du contrôle des impulsions comprenaient les traitements dopaminergiques et les doses élevées de traitement dopaminergique, un âge ≤ 65 ans, ne pas être marié et les antécédents familiaux rapportés de comportements de jeu.

Insuffisance cardiaque

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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.

Le mécanisme d'action du pramipexole dans le traitement du syndrome des jambes sans repos n'est pas connu.

Les données neuropharmacologiques suggèrent que le système dopaminergique est impliqué dans ce syndrome.

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

Essais cliniques dans la maladie de Parkinson

.../...

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

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.

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.

Le mécanisme d'action du pramipexole dans le traitement du syndrome des jambes sans repos n'est pas connu.

Les données neuropharmacologiques suggèrent que le système dopaminergique est impliqué dans ce syndrome.

Effets pharmacodynamiques

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

Efficacité clinique et sécurité dans la maladie de Parkinson

.../...

Population pédiatrique

L'Agence Européenne du Médicament a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les

Essais cliniques dans le syndrome des jambes sans repos

.../...

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

Essai clinique dans la maladie de Gilles de la Tourette

.../...

résultats d'études réalisées avec SIFROL dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Parkinson (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Efficacité clinique et sécurité dans le syndrome des jambes sans repos

.../...

Population pédiatrique

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

Efficacité clinique et sécurité dans la maladie de Gilles de la Tourette

.../...

SIFROL à libération prolongée (0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 2,1 mg et 3,15 mg, comprimés à libération prolongée)

SIFROL LP – 03/2011 – WS101	SIFROL LP – 10/2014 – WS0648
<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>SIFROL 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").</p>	<p>4.1 Indications thérapeutiques</p> <p>SIFROL 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").</p>
<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>.../...</p> <p>.../...</p> <p>.../...</p> <p>.../...</p>	<p>4.2 Posologie et mode d'administration</p> <p>Posologie</p> <p>.../...</p> <p><u>Patients insuffisants rénaux</u></p> <p>.../...</p> <p><u>Patients insuffisants hépatiques</u></p> <p>.../...</p> <p>.../...</p>
<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.</p>	<p>4.3 Contre-indications</p> <p>Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.</p>
<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>.../...</p> <p><u>Troubles du contrôle des impulsions et comportements compulsifs</u></p> <p>Des cas de jeux pathologiques, de libido accrue, et d'hypersexualité ont été rapportés chez des patients traités pour la maladie de Parkinson par des agonistes dopaminergiques, dont SIFROL. Par ailleurs, les patients et les soignants doivent être prévenus des autres symptômes comportementaux des troubles du contrôle des impulsions et des actes impulsifs comme l'augmentation de la prise de nourriture et les achats compulsifs qui peuvent survenir. Une réduction de dosage / un arrêt progressif devrait être envisagé(e).</p> <p>.../...</p>	<p>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>.../...</p> <p><u>Troubles du contrôle des impulsions</u></p> <p>Les patients doivent être régulièrement surveillés à la recherche de l'apparition de troubles du contrôle des impulsions. Les patients et les soignants doivent être informés du risque de survenue des troubles du contrôle des impulsions comprenant le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les dépenses ou les achats compulsifs, la consommation excessive de nourriture et les compulsions alimentaires chez les patients traités par des agonistes dopaminergiques, dont SIFROL. Une réduction de dosage / un arrêt progressif doit être envisagé(e) en cas de survenue de tels symptômes.</p>

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par SIFROL : 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 ; confusion, constipation, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, 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 ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

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

Manie et délire

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

.../...

4.8 Effets indésirables

Effets indésirables attendus

Les effets indésirables suivants peuvent survenir lors d'un traitement par SIFROL : 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, **délire**, idées délirantes, étourdissements, dyskinésie, dyspnée, fatigue, hallucinations, céphalées, hoquet, hyperkinésie, hyperphagie, hypotension, **sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique**, insomnie, troubles de la libido, **manie**, 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

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.

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
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, achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie, 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
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

Classe de système d'organe	Effet indésirable
Infections et infestations	
Peu fréquents	Pneumonie
Affections endocriniennes	
Peu fréquents	Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique¹
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 nourriture¹ , achats compulsifs, idées délirantes, hyperphagie¹ , hypersexualité, troubles de la libido, paranoïa, jeu pathologique, agitation, délire
Rares	Manie
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 cardiaque¹
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

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 et comportements compulsifs

Il a été rapporté chez des patients traités pour la maladie de Parkinson par des agonistes dopaminergiques dont SIFROL, en particulier à des doses élevées, l'apparition de signes de jeux pathologiques, une augmentation de la libido et une hypersexualité généralement réversibles à la réduction de la dose ou à l'arrêt du traitement. Voir également paragraphe 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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

¹Cet 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 SIFROL (voir rubrique 4.4).

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

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.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

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.

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

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.

.../...

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

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

Efficacité 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.

.../...

Population pédiatrique

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