

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pramipexolo Teva Italia 0,26 mg compresse a rilascio prolungato  
Pramipexolo Teva Italia 0,52 mg compresse a rilascio prolungato  
Pramipexolo Teva Italia 1,05 mg compresse a rilascio prolungato  
Pramipexolo Teva Italia 1,57 mg compresse a rilascio prolungato  
Pramipexolo Teva Italia 2,1 mg compresse a rilascio prolungato  
Pramipexolo Teva Italia 2,62 mg compresse a rilascio prolungato  
Pramipexolo Teva Italia 3,15 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 0,375 mg di Pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,26 mg di Pramipexolo.

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 0,75 mg di Pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,52 mg di Pramipexolo.

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 1,5 mg di Pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 1,05 mg di Pramipexolo.

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2,25 mg di Pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 1,57 mg di Pramipexolo.

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 3 mg di Pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 2,1 mg di Pramipexolo.

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 3,75 mg di Pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 2,62 mg Pramipexolo.

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 4,5 mg di Pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 3,15 mg di Pramipexolo.

#### Nota:

Le dosi di Pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono alla forma salificata, pertanto le dosi saranno espresse sia come Pramipexolo base che come Pramipexolo sale (in parentesi). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio prolungato.

Pramipexolo Teva Italia 0,26 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse di 9 mm sono di colore bianco o biancastro, di forma cilindrica, piatte, con i bordi smussati e contrassegnate con 026 su un lato

Pramipexolo Teva Italia 0,52 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse di 10 mm sono di colore bianco o biancastro, di forma cilindrica, biconvesse, e contrassegnate con 052 su un lato

Pramipexolo Teva Italia 1,05 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse di 10 mm sono di colore bianco o biancastro, di forma cilindrica, biconvesse, e contrassegnate con 105 su un lato

Pramipexolo Teva Italia 1,57 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse di 10 mm sono di colore bianco o biancastro, di forma cilindrica, biconvesse, e contrassegnate con 157 su un lato

Pramipexolo Teva Italia 2,1 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse di 10 mm sono di colore bianco o biancastro, di forma cilindrica, biconvesse, e contrassegnate con 210 su un lato

Pramipexolo Teva Italia 2,62 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse di 10 mm sono di colore bianco o biancastro, di forma cilindrica, biconvesse, e contrassegnate con 262 su un lato

Pramipexolo Teva Italia 3,15 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse di 11 mm sono di colore bianco o biancastro, di forma cilindrica, piatte, con i bordi smussati e contrassegnate con 315 su un lato

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Pramipexolo Teva Italia è indicato negli adulti per il trattamento dei segni e dei sintomi della malattia di Parkinson idiopatica, da solo (senza levodopa) o in associazione con levodopa, cioè nel corso della malattia, in fase avanzata quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo ed insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off").

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato è una formulazione orale di Pramipexolo per somministrazione singola giornaliera.

#### Trattamento iniziale

Le dosi devono essere gradualmente aumentate iniziando da una dose di partenza di 0,26 mg di base (pari a 0,375 mg di sale) al giorno e quindi incrementate ogni 5-7 giorni. Ai pazienti la dose deve essere adattata in maniera tale da raggiungere l'effetto terapeutico massimo, purché non compaiano intollerabili effetti indesiderati.

Schema posologico ascendente di Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato		
Settimana	Dose giornaliera (mg di base)	Dose giornaliera (mg di sale)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera può essere aumentata di 0,52 mg di base (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 3,15 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno.

Comunque, va notato che a dosi superiori a 1,05 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno risulta aumentata l'incidenza della sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che già assumono Pramipexolo Teva Italia compresse possono passare nel corso di una notte a Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato, alla stessa dose giornaliera. Dopo il passaggio a Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato, la dose può essere adattata in funzione della risposta terapeutica del paziente (vedere paragrafo 5.1).

### Trattamento di mantenimento

La dose individuale di Pramipexolo deve essere compresa tra 0,26 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,15 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. In fondamentali studi clinici, durante l'incremento della dose, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da un dosaggio di 1,05 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori adattamenti del dosaggio devono essere effettuati tenendo conto della risposta clinica e della comparsa delle reazioni avverse. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti sono stati trattati con dosaggi inferiori a 1,05 mg di base (1,5 mg di sale). Nella malattia di Parkinson in fase avanzata, dosi giornaliere superiori a 1,05 mg di base (1,5 mg di sale) possono essere efficaci in pazienti dove si desidera attuare una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento del dosaggio di Pramipexolo Teva Italia, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

### Dosi omesse

Quando non viene effettuata l'assunzione di una dose, Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato deve essere assunto nelle 12 ore successive all'orario regolarmente previsto. Trascorse 12 ore la dose saltata deve essere tralasciata e la successiva assunta il giorno dopo all'orario consueto.

### Interruzione del trattamento

L'interruzione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome neurolettica maligna o di una sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici. La dose di Pramipexolo deve essere gradualmente ridotta in quantità di 0,52 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno fino alla dose quotidiana di 0,52 mg di base (0,75 mg di sale). Successivamente la dose deve essere ridotta di 0,26 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno (vedere paragrafo 4.4). La sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici può comparire anche durante la diminuzione graduale e potrebbe essere necessario un aumento temporaneo della dose prima di riprendere la diminuzione (vedere paragrafo 4.4).

### Pazienti con compromissione renale

L'eliminazione di Pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. Si suggerisce il seguente schema posologico:

Pazienti con clearance della creatinina superiore a 50 ml/min non richiedono una riduzione della dose

giornaliera o della frequenza di somministrazione.

In pazienti con clearance della creatinina compresa tra 30 e 50 ml/min, il trattamento deve essere iniziato con 0,26 mg di Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato a giorni alterni. Prima di passare alla somministrazione giornaliera dopo una settimana, si deve usare cautela ed effettuare un'attenta valutazione della risposta terapeutica e della tollerabilità. Se è necessario un ulteriore incremento della dose, si deve aumentare di 0,26 mg di pramipexolo base ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 1,57 mg di pramipexolo base (2,25 mg di sale) al giorno.

Il trattamento con Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato non è raccomandato in pazienti con clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min poiché non sono disponibili dati per questa popolazione di pazienti. Deve essere preso in considerazione l'uso di Pramipexolo Teva Italia compresse.

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, devono essere seguite le raccomandazioni sopra riportate.

#### Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti affetti da insufficienza epatica, probabilmente non è richiesto un adattamento della dose, poiché circa il 90% del principio attivo assorbito è escreto attraverso i reni. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di Pramipexolo Teva Italia.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Pramipexolo Teva Italia nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite.

Non c'è un uso rilevante di Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato nella malattia di Parkinson nella popolazione pediatrica..

### **Modo di somministrazione**

Le compresse devono essere deglutite intere con acqua e non devono essere masticate, divise o frantumate. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo e devono essere assunte ogni giorno indicativamente alla stessa ora.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Quando Pramipexolo Teva Italia viene prescritto a pazienti affetti dalla malattia di Parkinson e con compromissione renale, si suggerisce una riduzione della dose come descritto al paragrafo 4.2.

#### Allucinazioni

Le allucinazioni sono un noto effetto indesiderato del trattamento con agonisti della dopamina e levodopa.

I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni (soprattutto visive).

### Discinesia

Nella malattia di Parkinson in fase avanzata, e nel trattamento in associazione con levodopa, nel corso dell'aggiustamento iniziale della dose di Pramipexolo Teva Italia si può manifestare discinesia. Se ciò avviene la dose di levodopa deve essere ridotta.

### Distonia

La distonia assiale, inclusi torcicollo anteriore, camptocormia e pleurotono (sindrome di Pisa), è stata occasionalmente riportata in pazienti con morbo di Parkinson a seguito dell'inizio o dell'aumento progressivo della dose di pramipexolo. Malgrado la distonia possa essere un sintomo del morbo di Parkinson, i sintomi in questi pazienti sono migliorati dopo la riduzione o l'interruzione di pramipexolo. In caso di distonia, è necessario rivedere la terapia farmacologica dopaminergica e considerare un aggiustamento della dose di pramipexolo.

### Esordio improvviso di episodi di sonno e sonnolenza

Pramipexolo è stato associato a sonnolenza e ad episodi di sonno ad esordio improvviso, particolarmente in pazienti con malattia di Parkinson. In alcuni casi è stato osservato sonno ad esordio improvviso durante le attività diurne, talvolta senza consapevolezza o segni premonitori. I pazienti in trattamento con Pramipexolo Teva Italia devono essere informati di questo e avvertiti di prestare cautela durante la guida di autoveicoli o durante l'utilizzo di macchinari. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno ad esordio improvviso, devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari. Inoltre, potrebbe essere considerata una riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a Pramipexolo (vedere paragrafi 4.5, 4.7 e 4.8).

### Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi.

I pazienti e chi se ne prende cura devono essere avvertiti che sintomi comportamentali dei disturbi del controllo degli impulsi inclusi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata ed alimentazione compulsiva possono manifestarsi in pazienti trattati con dopamino agonisti, incluso Pramipexolo Teva Italia. Se si sviluppano tali sintomi, devono essere prese in considerazione riduzione della dose / sospensione graduale.

### Mania e delirium

I pazienti devono essere regolarmente controllati per verificare lo sviluppo di mania e delirium. I pazienti e chiunque li accudisca devono essere consapevoli che mania e delirium possono manifestarsi nei pazienti trattati con pramipexolo. Se si sviluppano tali sintomi, la riduzione della dose/sospensione graduale devono essere prese in considerazione.

### Pazienti con disturbi psicotici

Pazienti con disturbi psicotici devono essere trattati con agonisti della dopamina solo se i potenziali benefici superano i rischi. La co-somministrazione di medicinali antipsicotici con Pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

### Controlli oftalmologici

Si raccomandano controlli oftalmologici ad intervalli regolari o qualora si verificano alterazioni della visione.

### Gravi malattie cardiovascolari

In caso di grave malattia cardiovascolare è necessaria particolare attenzione. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento, a causa del generale rischio di ipotensione posturale associata alla terapia dopaminergica.

### Sindrome maligna da neurolettici

A seguito di brusca interruzione della terapia dopaminergica, sono stati osservati sintomi da sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.2).

### Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici (DAWS)

Con l'uso di agonisti dopaminergici, tra cui pramipexolo, è stata riportata DAWS (vedere paragrafo 4.8). Per interrompere il trattamento nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, il pramipexolo deve essere diminuito gradualmente (vedere paragrafo 4.2). Dati limitati suggeriscono che i pazienti con disturbi del controllo degli impulsi e quelli che ricevono dosi giornaliere elevate e/o dosi cumulative elevate di agonisti dopaminergici potrebbero presentare un rischio maggiore di sviluppare la DAWS. I sintomi di astinenza possono includere apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore e non rispondono a levodopa. Prima di ridurre la dose e interrompere il pramipexolo, i pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi di astinenza. I pazienti devono essere strettamente monitorati durante la riduzione della dose e l'interruzione della terapia. Nel caso in cui i sintomi di astinenza siano gravi e/o persistenti, si può prendere in considerazione la risomministrazione temporanea di pramipexolo alla dose efficace più bassa.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

### Legame alle proteine plasmatiche

Il Pramipexolo ha affinità molto bassa per le proteine plasmatiche (< 20%) e la biotrasformazione osservata nell'uomo è minima. Quindi sono improbabili interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame alle proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione. Poiché gli anticolinergici sono eliminati principalmente per biotrasformazione, la possibilità di interazione è limitata, anche se un'interazione con anticolinergici non è stata studiata. Non c'è interazione farmacocinetica con selegilina e levodopa.

#### Inibitori/competitori della eliminazione renale attiva

La cimetidina ha determinato una riduzione della clearance renale del Pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione cationica da parte del sistema di trasporto dei tubuli renali. Pertanto, i medicinali che inibiscono questa via di eliminazione renale attiva o che sono eliminati attraverso questa via, quali cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatino, chinina e procainamide, possono interagire con Pramipexolo determinandone una diminuzione della clearance. Quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente a Pramipexolo Teva Italia si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

#### Associazione con levodopa

Quando Pramipexolo Teva Italia è somministrato in associazione con levodopa si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di tenere costante la dose degli altri medicinali antiparkinsoniani durante l'incremento della dose di Pramipexolo Teva Italia.

A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare cautela quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione con pramipexolo (vedere paragrafi 4.4, 4.7 e 4.8).

#### Medicinali antipsicotici

La co-somministrazione di medicinali antipsicotici con Pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4) ad esempio, se possono essere attesi effetti antagonistici.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### **Gravidanza**

Non sono stati studiati nella donna gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il Pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3). Pramipexolo Teva Italia non deve essere utilizzato durante la gravidanza tranne che sia chiaramente necessario, cioè solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

#### **Allattamento**

Poiché il trattamento con Pramipexolo inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, verificare bisogna attendersi una inibizione della lattazione. Nella donna non sono stati effettuati studi sull'escrezione di Pramipexolo nel latte materno. Nel ratto la concentrazione di principio attivo, valutata mediante radiomarcatura, è risultata maggiore nel latte rispetto a quella plasmatica.

Non essendo disponibili dati nell'uomo, Pramipexolo Teva Italia non deve essere somministrato durante l'allattamento. Comunque, se la sua somministrazione è inevitabile, l'allattamento deve essere interrotto.

## **Fertilità**

Non sono stati condotti studi sugli effetti di pramipexolo sulla fertilità nell'uomo. Negli studi sugli animali il Pramipexolo ha alterato i cicli estrali e ridotto la fertilità nelle femmine, come atteso per un agonista della dopamina. Tuttavia questi studi non hanno evidenziato effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità dei maschi.

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Pramipexolo Teva Italia compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con Pramipexolo Teva Italia che presentano sonnolenza e/o episodi di sonno ad esordio improvviso, devono essere informati di non guidare né di intraprendere attività in cui un insufficiente stato di vigilanza potrebbe porre loro o altri a rischio di gravi incidenti o di morte (ad es. macchine in funzione) fino a quando la ricorrenza di tali episodi e la sonnolenza siano scomparsi (vedere anche paragrafi 4.4, 4.5, e 4.8).

## **4.8 Effetti indesiderati**

Sulla base dell'analisi dei dati accorpati degli studi clinici controllati verso placebo, comprendenti un totale di 1.778 pazienti affetti dalla malattia di Parkinson e trattati con Pramipexolo e 1.297 pazienti trattati con placebo, le reazioni avverse sono state frequentemente riportate in entrambi i gruppi. Il 67% dei pazienti trattati con Pramipexolo ed il 54% dei pazienti trattati con placebo ha segnalato almeno una reazione avversa.

Solitamente la maggior parte delle reazioni avverse al farmaco si manifesta all'inizio della terapia e la maggior parte di esse tende a scomparire continuando il trattamento.

All'interno delle classi per sistema e organo, le reazioni avverse sono elencate per frequenza (numero di pazienti che si prevede manifestino la reazione), utilizzando i seguenti valori: molto comune ( $\geq 1/10$ );

comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ).

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente segnalate ( $\geq 5\%$ ) in pazienti con la malattia di Parkinson e più frequenti con il trattamento con Pramipexolo rispetto al placebo sono state nausea, discinesia, ipotensione, capogiri, sonnolenza, insonnia, stipsi, allucinazioni, cefalea e senso di affaticamento. L'incidenza della sonnolenza è più alta a dosi maggiori di 1,5 mg di pramipexolo sale al giorno (vedere paragrafo 4.2). La discinesia è stata la reazione avversa al farmaco più frequente quando somministrato in associazione con levodopa. L'ipotensione può verificarsi all'inizio del trattamento, specialmente se Pramipexolo è titolato troppo velocemente.

Classificazione per Sistemi e Organi	Reazioni Avverse al Farmaco
Infezioni ed infestazioni	
Non comune	polmonite
Patologie endocrine	
Non comune	inappropriata secrezione di ormone antidiuretico <sup>1</sup>
Disturbi psichiatrici	
Comune	sogni anomali, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni; stato confusionale, allucinazioni, insonnia
Non comune	alimentazione incontrollata <sup>1</sup> , acquisti compulsivi, delirium, iperfagia <sup>1</sup> , ipersessualità, disturbi della libido, paranoia, gioco d'azzardo patologico, irrequietezza
Raro	mania
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	capogiri, discinesia, sonnolenza
Comune	cefalea
Non comune	amnesia, ipercinesia, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope
Patologie dell'occhio	
Comune	alterazioni della vista inclusa diplopia, vista offuscata e acuità visiva ridotta
Patologie cardiache	
Non comune	insufficienza cardiaca <sup>1</sup>

Patologie vascolari	
Comune	ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	dispnea, singhiozzo
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	nausea
Comune	stipsi, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	ipersensibilità, prurito, eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	senso di affaticamento, edema periferico
Non nota	sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici accompagnata da apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore
Esami diagnostici	
Comune	calo di peso accompagnato da calo di appetito
Non comune	aumento di peso

<sup>1</sup>Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con una certezza del 95%, la categoria frequenza non è maggiore di non comune, ma potrebbe essere minore. Non è possibile una stima precisa della frequenza poiché l'effetto indesiderato non è riscontrato nel database dello studio clinico di 2.762 pazienti con malattia di Parkinson trattati con Pramipexolo.

### Sonnolenza

Pramipexolo è comunemente associato a sonnolenza ed è stato non comunemente associato a sonnolenza eccessiva diurna e ad episodi di sonno ad esordio improvviso (vedere anche paragrafo 4.4).

### Alterazioni della libido

Pramipexolo può essere non comunemente associato ad alterazioni della libido (aumento o diminuzione).

### Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata ed alimentazione compulsiva possono manifestarsi in pazienti trattati con dopamino agonisti, incluso

Pramipexolo Teva Italia (vedere paragrafo 4.4 'Avvertenze speciali e precauzioni di impiego').

In uno studio trasversale retrospettivo di screening e in uno studio caso controllo effettuato su 3.090 pazienti con malattia di Parkinson, il 13,6% di tutti i pazienti trattati con dopaminergici o non-dopaminergici manifestava sintomi di disturbo del controllo degli impulsi durante i sei mesi precedenti. Le manifestazioni osservate includevano gioco d'azzardo patologico, acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e comportamento sessuale compulsivo (ipersessualità). Possibili fattori di rischio indipendenti per i disturbi del controllo degli impulsi includevano trattamenti dopaminergici e dosi più elevate del trattamento dopaminergico, età inferiore ( $\leq 65$  anni), il non essere sposati e familiarità riferita dal paziente con il gioco d'azzardo patologico.

### Insufficienza cardiaca

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, l'insufficienza cardiaca è stata osservata in pazienti trattati con Pramipexolo. In uno studio farmacoepidemiologico l'uso di Pramipexolo è stato associato con un aumentato rischio di insufficienza cardiaca quando paragonato al non-uso di Pramipexolo (rapporto di rischio osservato pari a 1,86; 95% CI, 1,21-2,85).

### Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici

Gli effetti indesiderati non motori possono manifestarsi quando si diminuisce il dosaggio o si interrompono gli agonisti dopaminergici, compreso il pramipexolo. I sintomi comprendono apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore (vedere paragrafo 4.4).

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è esperienza clinica di forti sovradosaggi. Comunque, le reazioni avverse attese sarebbero quelle correlate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, che comprende nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto specifico per i casi di sovradosaggio da agonista della dopamina. Se sono presenti i segni di una stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere impiegato un agente neurolettico. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, somministrazione di liquidi per via endovenosa, somministrazione di carbone attivo e monitoraggio elettrocardiografico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

## 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci anti-Parkinson, agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC05.

### Meccanismo d'azione

Il Pramipexolo è un agonista della dopamina e si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D2 della dopamina, nella quale ha affinità preferenziale per i recettori D3 ed è dotato di attività intrinseca completa.

Il Pramipexolo allevia i deficit motori parkinsoniani stimolando i recettori della dopamina nel corpo striato. Studi negli animali hanno evidenziato che il Pramipexolo inibisce la sintesi, il rilascio e il turnover della dopamina.

### Effetti farmacodinamici

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina. In uno studio clinico condotto su volontari sani, in cui la dose di Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato era stata aggiustata più velocemente (ogni 3 giorni) di quanto raccomandato, fino a 3,15 mg di Pramipexolo base (4,5 mg di sale) al giorno, era stato osservato un aumento della pressione arteriosa e del battito cardiaco. Tale effetto non era stato riscontrato negli studi condotti sui pazienti.

### Efficacia e sicurezza clinica nella malattia di Parkinson

Nei pazienti, Pramipexolo allevia i segni e i sintomi della malattia di Parkinson idiopatica. Gli studi clinici controllati verso placebo hanno coinvolto approssimativamente 1.800 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e V della scala di Hoehn e Yahr trattati con Pramipexolo. Di questi, circa 1.000 pazienti erano agli stadi più avanzati della malattia, ricevevano una terapia concomitante con levodopa e soffrivano di complicazioni motorie.

Nella malattia di Parkinson in fase iniziale ed in fase avanzata, l'efficacia di Pramipexolo negli studi clinici controllati si è mantenuta per circa sei mesi. Nel follow-up in aperto, durato per più di tre anni, non si è manifestato alcun segno di riduzione dell'efficacia.

In uno studio clinico controllato in doppio-cieco durato due anni, il trattamento iniziale con Pramipexolo ritardava significativamente l'insorgenza di complicazioni motorie e ne riduceva la frequenza quando confrontato con il trattamento iniziale con levodopa. Il ritardo delle complicanze motorie ottenuto con Pramipexolo deve controbilanciare il maggiore miglioramento sulla funzionalità motoria della levodopa (come misurato dalla variazione media del punteggio dell'UPDRS). L'incidenza complessiva di allucinazioni e sonnolenza era generalmente più elevata durante la fase di aggiustamento del dosaggio nel gruppo Pramipexolo. Tuttavia non c'era una differenza significativa durante la fase di mantenimento. Questi aspetti devono essere

presi in considerazione quando si inizia un trattamento con Pramipexolo nei pazienti con malattia di Parkinson.

La sicurezza e l'efficacia di Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato nel trattamento della malattia di Parkinson sono state valutate nel corso di un programma di sviluppo di farmaci multinazionale che prevedeva tre studi controllati e randomizzati. Due studi sono stati condotti in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale ed uno studio è stato condotto in pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata.

La superiorità di Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato rispetto al placebo è stata dimostrata, su entrambi gli endpoint primari di efficacia (punteggio parti II + III della scala UPDRS) e secondari chiave (percentuale di risposta alla CGI-I e alla PGI-I), dopo 18 settimane di trattamento in uno studio clinico in doppio cieco e controllato verso placebo che includeva un totale di 539 pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale. Il mantenimento dell'efficacia è stato mostrato in pazienti trattati per 33 settimane. Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato non era inferiore a Pramipexolo compresse a rilascio immediato valutato sulla base del punteggio delle parti II + III della scala UPDRS alla 33° settimana.

In uno studio in doppio cieco controllato verso placebo che includeva un totale di 517 pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata e che ricevevano contemporaneamente una terapia con levodopa, la superiorità di Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato rispetto a placebo è stata dimostrata dopo 18 settimane di trattamento su entrambi gli endpoint primari di efficacia (punteggio parti II + III della scala UPDRS) e secondari chiave (off-time).

L'efficacia e la tollerabilità del passaggio immediato da Pramipexolo Teva Italia compresse a Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato alla stessa dose giornaliera sono state valutate in uno studio clinico in doppio cieco condotto in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale.

L'efficacia si è mantenuta in 87 dei 103 pazienti che sono passati a Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato. Di questi 87 pazienti, l'82,8% non ha modificato la propria dose, il 13,8% l'ha aumentata e il 3,4% l'ha diminuita.

Nella metà dei 16 pazienti in cui non sono stati mantenuti i criteri di mantenimento dell'efficacia sulla base del punteggio delle parti II + III della scala UPDRS, la variazione dal basale non è stata considerata clinicamente significativa.

Solo un paziente passato a Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato ha manifestato un evento avverso correlato al farmaco che ha determinato la sospensione del trattamento.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Pramipexolo Teva Italia in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica nella malattia di Parkinson (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale il Pramipexolo è completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90%.

In uno studio di fase I, in cui le compresse di Pramipexolo a rilascio immediato e a rilascio prolungato sono state valutate a digiuno, la concentrazione plasmatica minima e massima ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$ ) e l'esposizione (AUC) alla stessa dose giornaliera di Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato, somministrata una volta al giorno e di Pramipexolo Teva Italia compresse somministrato tre volte al giorno erano equivalenti.

La somministrazione singola giornaliera di Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato determina fluttuazioni meno frequenti della concentrazione plasmatica di Pramipexolo nelle 24 ore rispetto alla somministrazione tre volte al giorno di Pramipexolo compresse a rilascio immediato.

Le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte circa 6 ore dopo la somministrazione di Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato una volta al giorno. Lo steady state di esposizione si ottiene al più tardi dopo 5 giorni di somministrazione continua.

Generalmente l'assunzione concomitante di cibo non altera la biodisponibilità di Pramipexolo. In volontari sani, un pasto ricco di grassi induceva un aumento del picco di concentrazione ( $C_{max}$ ) di circa il 24% dopo la somministrazione di una dose singola e di circa il 20% dopo somministrazioni di dosi multiple ed un ritardo di circa 2 ore nel tempo necessario al raggiungimento del picco di concentrazione. L'esposizione totale (AUC) non era alterata dall'assunzione concomitante di cibo. L'aumento della  $C_{max}$  non è considerato clinicamente rilevante. Negli studi di Fase III tesi a stabilire la sicurezza e l'efficacia di Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato, i pazienti erano stati istruiti ad assumere il medicinale in studio indipendentemente dall'assunzione di cibo.

Mentre il peso corporeo non ha impatto sull'AUC, esso è risultato influenzare il volume di distribuzione e pertanto il picco di concentrazione  $C_{max}$ . Un peso corporeo ridotto di 30 kg determina un aumento della  $C_{max}$  del 45%. Tuttavia, negli studi di Fase III condotti in pazienti con malattia di Parkinson, non è stata rilevata un'influenza clinicamente significativa del peso corporeo sull'effetto terapeutico e sulla tollerabilità di Pramipexolo Teva Italia compresse a rilascio prolungato.

Il Pramipexolo mostra una cinetica lineare e una ridotta variabilità dei livelli plasmatici inter-paziente.

#### Distribuzione

Nell'uomo il legame proteico del Pramipexolo è molto basso (< 20%) e il volume di distribuzione è elevato (400 l). Nel ratto si sono osservate elevate concentrazioni di pramipexolo nel tessuto cerebrale (circa 8 volte superiori rispetto al plasma).

#### Biotrasformazione

Nell'uomo il Pramipexolo è metabolizzato solo in piccola parte.

#### Eliminazione

La via principale di eliminazione del Pramipexolo in forma immodificata, è l'escrezione renale. Circa il 90% del farmaco <sup>14</sup>C-marcato viene escreto attraverso i reni, mentre meno del 2% si ritrova nelle feci. La clearance totale del Pramipexolo è di circa 500 ml/min e la clearance renale è di circa 400 ml/min. L'emivita di eliminazione (t<sub>1/2</sub>) varia da 8 ore nel giovane a 12 ore nell'anziano.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno evidenziato che il Pramipexolo esercita effetti funzionali, coinvolgendo principalmente il Sistema Nervoso Centrale e il sistema riproduttivo femminile, probabilmente a causa dell'eccessivo effetto farmacodinamico del farmaco.

Nei maiali nani sono state rilevate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca mentre nella scimmia è stata evidenziata una tendenza per un effetto ipotensivo.

Gli effetti potenziali di Pramipexolo sulla funzione riproduttiva sono stati studiati nel ratto e nel coniglio. Il Pramipexolo non è risultato teratogeno nel ratto e nel coniglio ma si è dimostrato embriotossico nel ratto a dosi tossiche per la madre. Viste le specie animali studiate e i limitati parametri valutati, gli eventi avversi del Pramipexolo sulla gravidanza e sulla fertilità maschile non sono stati ancora completamente chiariti.

Nei ratti è stato osservato un ritardo dello sviluppo sessuale (ovvero della separazione del prepuzio e dell'apertura della vagina). La rilevanza nell'uomo di questi dati non è nota.

Il Pramipexolo non è risultato genotossico. In uno studio di carcinogenesi, i ratti maschi hanno sviluppato iperplasia e adenomi delle cellule di Leydig, attribuibili all'effetto inibitorio di Pramipexolo sulla secrezione di prolattina. Queste osservazioni non sono rilevanti per l'impiego clinico nell'uomo. Lo stesso studio ha evidenziato che a dosi di 2 mg/kg (di sale) o più elevate, il Pramipexolo causa degenerazione retinica nei ratti albi. Quest'ultimo effetto

non è stato osservato nei ratti normalmente pigmentati né in uno studio di cancerogenesi durato 2 anni nel topo albino e in tutte le altre specie studiate.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Ipromellosa  
calcio idrogeno fosfato anidro  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di alluminio/OPA-Alluminio-PVC: 10, 30 o 100 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Teva Italia S.r.l.  
Piazzale Luigi Cadorna, 4 20123 - Milano  
Italia

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

042309017 - " 0,26 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister AL/OPA-AL-PVC

042309029 - " 0,26 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister AL/OPA-AL-PVC

042309031 - " 0,26 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister AL/OPA-AL-PVC

042309043 - " 0,52 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister AL/OPA-AL-PVC  
042309056 - " 0,52 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister AL/OPA-AL-PVC  
042309068 - " 0,52 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister AL/OPA-AL-PVC  
042309070 - " 1,05 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister AL/OPA-AL-PVC  
042309082 - " 1,05 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister AL/OPA-AL-PVC  
042309094 - " 1,05 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister AL/OPA-AL/PVC  
042309106 - " 1,57 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister AL/OPA-AL/PVC  
042309118 - " 1,57 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister AL/OPA-AL/PVC  
042309120 - " 1,57 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister AL/OPA-AL/PVC  
042309132 - " 2,1 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister AL/OPA-AL/PVC  
042309144 - " 2,1 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister AL/OPA-AL/PVC  
042309157 - " 2,1 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister AL/OPA-AL/PVC  
042309169 - " 2,62 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister AL/OPA-AL/PVC  
042309171 - " 2,62 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister AL/OPA-AL/PVC  
042309183 - " 2,62 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister AL/OPA-AL/PVC  
042309195 - " 3,15 mg compresse a rilascio prolungato" 10 compresse in blister AL/OPA-AL/PVC  
042309207 - " 3,15 mg compresse a rilascio prolungato" 30 compresse in blister AL/OPA-AL/PVC  
042309219 - " 3,15 mg compresse a rilascio prolungato" 100 compresse in blister AL/OPA-AL/PVC

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 10 Ottobre 2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Italiana del Farmaco.