

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRAMIPEXOLO EG 0,18 mg compresse

PRAMIPEXOLO EG 0,7 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

*Pramipexolo EG 0,18 mg compresse*

Una compressa contiene 0,25 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalente a 0,18 mg di pramipexolo.

*Pramipexolo EG 0,7 mg compresse*

Una compressa contiene 1,0 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalente a 0,7 mg di pramipexolo.

Per cortesia, notare:

le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono al sale. Pertanto, le dosi saranno espresse sia in termini di pramipexolo base che di pramipexolo sale (tra parentesi).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

*Pramipexolo EG 0,18 mg compresse:*

Compressa di forma ovale, di colore da bianco a biancastro, con una linea di incisione su entrambi i lati. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

*Pramipexolo EG 0,7 mg compresse:*

Compressa rotonda, di colore da bianco a biancastro, con una linea di incisione su entrambi i lati. La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

PRAMIPEXOLO EG è indicato negli adulti nel trattamento sintomatologico del morbo di Parkinson idiopatico, da solo (senza levodopa) o in associazione a levodopa, cioè durante il corso della malattia, in fase avanzata quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo e insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off").

PRAMIPEXOLO EG è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico della Sindrome delle Gambe senza Riposo idiopatica da moderata a grave con dosi fino a 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) (vedere paragrafo 4.2).

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

## Posologia

### Morbo di Parkinson

La dose giornaliera va suddivisa in 3 somministrazioni uguali.

#### *Trattamento iniziale*

Le dosi devono essere aumentate gradualmente iniziando da 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi incrementati ogni 5-7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente la dose fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purché non compaiano effetti indesiderati intollerabili.

Schema posologico ascendente di Pramipexolo EG				
Settimana	Posologia (mg di base)	Dose totale giornaliera (mg di base)	Posologia (mg di sale)	Dose totale giornaliera (mg di sale)
1	3 x 0.088	0.264	3 x 0.125	0.375
2	3 x 0.18	0.54	3 x 0.25	0.75
3	3 x 0.35	1.1	3 x 0.5	1.50

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera può essere aumentata di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno.

Comunque, va notato che a dosi superiori a 1.5 mg/die (di sale) i casi di sonnolenza sono più frequenti (vedere paragrafo 4.8).

#### *Trattamento di mantenimento*

La dose individuale di pramipexolo deve essere compresa tra 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno.

In studi clinici su pazienti durante l'incremento della dose, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da un dosaggio di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche del dosaggio devono essere effettuate 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 1,1 mg di base (1,5 mg di sale). Nel morbo di Parkinson in stadio avanzato, dosi giornaliere di pramipexolo superiori a 1,1 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, sia durante la terapia di mantenimento con pramipexolo, in base alla risposta individuale dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

### *Sospensione del trattamento*

La sospensione improvvisa di una terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome neurolettica maligna. La sospensione di pramipexolo deve avvenire con decrementi pari a 0.54 mg di base (0.75 mg di sale) al giorno fino al raggiungimento di una dose giornaliera equivalente a 0.54 mg di base (0.75 mg di sale). Successivamente la dose deve essere ridotta di 0.264 mg di base (0.375 mg di sale) al giorno (vedere paragrafo 4.4).

### *Danno renale*

L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. Si suggerisce il seguente schema posologico per iniziare la terapia:

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 20 e 50 ml/min la dose iniziale giornaliera di PRAMIPEXOLO EG deve essere suddivisa in due somministrazioni, iniziando da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) due volte al giorno (0,176 mg di base/0,25 mg di sale al giorno). Non deve essere superata la dose massima giornaliera di 1,57 mg di base (2,25 mg di sale).

In pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min, PRAMIPEXOLO EG deve essere somministrato in dose unica giornaliera partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno. Non deve essere superata la dose massima giornaliera di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale).

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, ridurre la dose giornaliera di PRAMIPEXOLO EG della stessa percentuale della diminuzione della clearance della creatinina; per esempio se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, ridurre la dose giornaliera di PRAMIPEXOLO EG del 30%. La dose giornaliera deve essere somministrata in due dosi se la clearance della creatinina è compresa tra 20 e 50 ml/min, e in dose unica giornaliera se la clearance della creatinina è minore di 20 ml/min.

### *Compromissione epatica*

La presenza di insufficienza epatica non richiede probabilmente alcun aggiustamento della dose, poiché circa il 90% della dose assorbita è escreta attraverso i reni. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di pramipexolo.

### *Popolazione pediatrica*

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

Non c'è un uso rilevante di pramipexolo nella popolazione pediatrica nel morbo di Parkinson.

### Sindrome delle Gambe senza Riposo

La dose iniziale raccomandata di PRAMIPEXOLO EG è di 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) assunta una volta al giorno 2-3 ore prima di andare a dormire. Per i pazienti che richiedano un ulteriore sollievo sintomatico, la dose può essere aumentata ogni 4-7 giorni fino ad un massimo di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno (come indicato nella tabella sotto riportata).

Tabella di dosaggio di PRAMIPEXOLO EG		
Fase di Titolazione	Dose Serale Una Volta al Giorno (mg di base)	Dose Serale Una Volta al Giorno (mg di sale)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* se necessario		

La risposta del paziente deve essere valutata dopo 3 mesi di trattamento e deve essere riconsiderata la necessità di continuare il trattamento. Se il trattamento viene interrotto per più di pochi giorni, esso deve essere iniziato nuovamente con la titolazione della dose secondo quanto sopra indicato.

### *Interruzione del trattamento*

Poiché la dose giornaliera per il trattamento della Sindrome delle Gambe senza Riposo non supera 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) la somministrazione di PRAMIPEXOLO EG può essere sospesa senza graduale riduzione. In uno studio controllato verso placebo della durata di 26 settimane, dopo brusca interruzione del trattamento, è stato riscontrato un effetto rebound (peggioramento della gravità dei sintomi RLS in confronto a baseline) nel 10% dei pazienti (14 su 135). Tale effetto è stato simile per tutte le dosi.

### *Danno renale*

L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. I pazienti con clearance della creatinina superiore a 20 ml/min non richiedono una riduzione della dose giornaliera.

L'uso di pramipexolo non è stato studiato in pazienti sottoposti ad emodialisi od in pazienti con grave compromissione renale.

### *Compromissione epatica*

Non è richiesto aggiustamento posologico in pazienti con insufficienza epatica, poiché circa il 90% del principio attivo assorbito è escreto attraverso i reni.

### *Popolazione pediatrica*

L'uso di pramipexolo non è raccomandato in bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia.

### Sindrome di Tourette

### *Popolazione pediatrica*

L'uso di pramipexolo non è raccomandato in bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione. Il pramipexolo non deve essere utilizzato in bambini o adolescenti con Sindrome di Tourette a causa di un rapporto beneficio-rischio negativo per questa patologia (vedere paragrafo 5.1).

### **Modo di somministrazione**

Le compresse devono essere somministrate per via orale, deglutite con acqua, con o senza cibo.

### **4.3. Controindicazioni**

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

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Quando PRAMIPEXOLO EG viene prescritto a pazienti con morbo di Parkinson e compromissione renale, si suggerisce una riduzione della dose come descritto nel paragrafo 4.2.

### Allucinazioni

Un noto effetto del trattamento con agonisti della dopamina e levodopa è la comparsa di allucinazioni. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni (soprattutto visive).

### Discinesia

Durante l'incremento posologico iniziale di pramipexolo in caso di morbo di Parkinson in stato avanzato ed in associazione a levodopa si possono verificare discinesie. In caso si manifestino discinesie, 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

Il pramipexolo è stato associato a sonnolenza e ad episodi di attacchi di sonno improvvisi soprattutto in pazienti con morbo di Parkinson. L'insorgenza di sonno improvviso durante lo svolgimento delle attività quotidiane è stata riportata infrequentemente ed in alcuni casi senza che ve ne fosse consapevolezza o segni di avvertimento. I pazienti devono essere informati di tale fenomeno e consigliati di prestare attenzione durante la guida o l'utilizzo di macchinari nel corso del trattamento con PRAMIPEXOLO EG. Pazienti che hanno riscontrato sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvvisi devono astenersi dalla guida o dall'utilizzo di macchinari. Inoltre, è opportuno considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono farmaci sedativi o alcool in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.5, 4.7 e paragrafo 4.8).

### Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si occupano dei pazienti devono essere consapevoli che i sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso pramipexolo. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerati se tali sintomi si sviluppano.

### 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

I pazienti affetti da disturbi psicotici devono essere trattati con agonisti della dopamina solo se il potenziale beneficio è superiore al rischio.

Deve essere evitata la somministrazione concomitante di pramipexolo e farmaci antipsicotici (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 gravi malattie cardiovascolari 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 neurolettica

Sono stati segnalati sintomi suggestivi di sindrome neurolettica maligna in seguito alla sospensione improvvisa di una terapia dopaminergica (vedere paragrafo 4.2).

#### Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici

Per interrompere il trattamento nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, il pramipexolo deve essere diminuito progressivamente (vedere paragrafo 4.2). In caso di riduzione del dosaggio o interruzione degli agonisti dopaminergici, tra cui il pramipexolo, possono verificarsi eventi avversi non motori. I sintomi comprendono apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore, che possono essere di entità severa. I pazienti devono essere informati di ciò prima di ridurre il dosaggio dell'agonista dopaminergico e successivamente monitorati regolarmente. Nel caso in cui i sintomi persistano, può essere necessario aumentare temporaneamente il dosaggio del pramipexolo (vedere paragrafo 4.8).

#### Peggioramento

Segnalazioni in letteratura indicano che il trattamento della Sindrome delle Gambe senza Riposo con farmaci dopaminergici può determinare peggioramento. Con peggioramento si intende la comparsa precoce dei sintomi alla sera (o persino al pomeriggio), peggioramento dei sintomi e diffusione dei sintomi ad interessare altre estremità. Il fenomeno del peggioramento (augmentation) è stato studiato specificatamente in uno studio clinico controllato della durata di 26 settimane. Il peggioramento (augmentation) è stato osservato nel 11,8% dei pazienti in terapia con pramipexolo (N=152) e nel 9,4% dei pazienti in terapia con placebo (N=149). L'analisi Kaplan-Meier che valuta il tempo necessario per la comparsa del peggioramento (augmentation) non ha evidenziato differenze significative tra i due gruppi di trattamento, pramipexolo e placebo.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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. Selegilina e levodopa non influenzano la farmacocinetica del pramipexolo.

##### Inibitori/competitori della via di eliminazione renale attiva

La cimetidina ha determinato una riduzione nella clearance renale del pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei tubuli renali. Pertanto, i farmaci che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, come cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatino, chinina e procainamide, possono interagire con il pramipexolo determinando una diminuzione della clearance. Quando questi farmaci sono somministrati contemporaneamente a PRAMIPEXOLO EG si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

##### Associazione con levodopa

Quando PRAMIPEXOLO EG viene somministrato in associazione a levodopa, si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di mantenere costante il dosaggio di altri farmaci antiparkinsoniani durante l'incremento della dose di PRAMIPEXOLO EG.

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

##### Medicinali antipsicotici

Si eviti la somministrazione concomitante di pramipexolo e farmaci antipsicotici (vedere paragrafo 4.4), ad esempio nel caso in cui ci si possa attendere effetti antagonisti.

#### **4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### Gravidanza

Non sono stati studiati gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento nell'uomo. 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 EG non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che il suo utilizzo non sia assolutamente necessario, ad esempio se il beneficio potenziale giustifica il rischio potenziale per il feto.

## Allattamento

Poiché il trattamento con pramipexolo inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare un'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) nel latte è maggiore rispetto a quella ematica.

Non essendo disponibili dati clinici, PRAMIPEXOLO EG non deve essere somministrato durante l'allattamento. Comunque, se la sua somministrazione è necessaria, 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 diretti o indiretti dannosi sulla fertilità maschile.

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

PRAMIPEXOLO EG può esercitare un'influenza considerevole sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. È possibile la comparsa di allucinazioni o sonnolenza.

Pazienti in trattamento con PRAMIPEXOLO EG che presentano sonnolenza e/o episodi di attacchi di sonno improvviso devono essere informati di astenersi dalla guida o dall'intraprendere attività in cui una diminuita attenzione può mettere essi stessi o gli altri a rischio di gravi danni o decesso (per esempio operare su macchinari) fino a quando tali episodi ricorrenti e la sonnolenza non si siano risolti (vedere anche paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

### **4.6 Effetti indesiderati**

Sulla base di analisi derivanti da studi controllati verso placebo che hanno coinvolto un totale di 1.923 pazienti trattati con pramipexolo e 1354 pazienti trattati con placebo, sono state segnalate frequentemente reazioni avverse per entrambi i gruppi. 63% dei pazienti trattati con pramipexolo e 52% dei pazienti trattati con placebo hanno 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 della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate per frequenza (numero di pazienti che si prevede manifestino la reazione), utilizzando le seguenti categorie: 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 ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### Morbo di Parkinson, reazioni avverse più comuni

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente ( $\geq 5\%$ ) in pazienti con morbo di Parkinson durante la somministrazione di pramipexolo rispetto alla somministrazione di placebo sono stati: nausea, discinesia, ipotensione, capogiri, sonnolenza, insonnia, stipsi, allucinazioni, cefalea e affaticamento. A dosi superiori a 1.5 mg/die di sale al giorno i casi di sonnolenza sono più frequenti (vedere paragrafo 4.2). Gli eventi avversi più frequenti in combinazione con levodopa sono le discinesie. All'inizio della terapia può manifestarsi ipotensione, specialmente se l'incremento della dose di pramipexolo è avvenuto troppo rapidamente.

Tabella 1: morbo di Parkinson

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa al farmaco</b>
<b><i>Infezioni e infestazioni</i></b>	
Non comune	polmonite
<b><i>Patologie endocrine</i></b>	
Non comune	inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico <sup>1</sup>
<b><i>Disturbi psichiatrici</i></b>	
Comune	sogni anomali, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni, confusione, allucinazioni, insonnia
Non comune	alimentazione incontrollata <sup>1</sup> , shopping compulsivo, delirio, iperfagia <sup>1</sup> , ipersessualità, disturbi della libido, paranoia, gioco d'azzardo patologico, irrequietezza, delirium
Raro	mania
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	
Molto comune	capogiri, discinesia, sonnolenza
Comune	cefalea
Non comune	amnesia, ipercinesia, improvvisi attacchi di sonno, sincope

<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comune	disturbi della vista inclusa diplopia, visione offuscata e acutezza visiva ridotta
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune	insufficienza cardiaca <sup>1</sup>
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune	ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	dispnea, singhiozzo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Molto comune	nausea
Comune	costipazione, vomito
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune	ipersensibilità, prurito, eruzione cutanea
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Comune	astenia, edema periferico
Non nota	sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici accompagnata da apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore
<b>Esami diagnostici</b>	
Comune	calo di peso corporeo accompagnato da calo di appetito
Non comune	aumento ponderale

<sup>1</sup> Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con la 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 si è verificato nel database da studi clinici di 2.762 pazienti con morbo di Parkinson trattati con pramipexolo.

Sindrome delle Gambe senza Riposo, reazioni avverse più comuni

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente ( $\geq 5\%$ ) in pazienti con Sindrome delle Gambe senza Riposo durante la somministrazione di pramipexolo sono stati: nausea, cefalea, capogiri e astenia. Nausea ed astenia sono state segnalate più frequentemente in pazienti di sesso femminile trattate con pramipexolo (20.8% e 10.5% rispettivamente) rispetto ai pazienti di sesso maschile (6.7% e 7.3% rispettivamente).

Tabella 2: Sindrome delle Gambe senza Riposo

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Reazione avversa al farmaco</b>
<b><i>Infezioni e infestazioni</i></b>	
Non comune	polmonite <sup>1</sup>
<b><i>Patologie endocrine</i></b>	
Non comune	inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico <sup>1</sup>
<b><i>Disturbi psichiatrici</i></b>	
Comune	sogni anomali, insonnia
Non comune	sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni come alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità e gioco d'azzardo patologico <sup>1</sup> , confusione, delirio <sup>1</sup> , allucinazioni, iperfagia <sup>1</sup> , disturbi della libido, paranoia <sup>1</sup> , irrequietezza, mania <sup>1</sup> , delirium <sup>1</sup>
<b><i>Patologie del sistema nervoso</i></b>	
Comune	capogiri, cefalea, sonnolenza
Non comune	amnesia <sup>1</sup> , discinesia, ipercinesia <sup>1</sup> , improvvisi attacchi di sonno, sincope
<b><i>Patologie dell'occhio</i></b>	
Non comune	compromissione della vista inclusa diplopia, visione offuscata e acutezza visiva ridotta
<b><i>Patologie cardiache</i></b>	
Non comune	insufficienza cardiaca <sup>1</sup>
<b><i>Patologie vascolari</i></b>	
Non comune	ipotensione

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

<sup>1</sup> Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con la 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 si è verificato nel database da studi clinici di 1.395 pazienti con la Sindrome delle Gambe senza Riposo trattati con pramipexolo.

#### Sonnolenza

Il pramipexolo viene comunemente associato a sonnolenza e non comunemente ad episodi di sonnolenza eccessiva durante il giorno e ad attacchi di sonno improvviso (vedere anche paragrafo 4.4).

#### Alterazioni della libido

Il pramipexolo può essere associato non comunemente a disturbi della libido (aumento o diminuzione).

### Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, bulimia e impulso incontrollato ad alimentarsi possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina incluso pramipexolo (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio trasversale, di screening retrospettivo e caso-controllo effettuato su 3.090 pazienti con morbo 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 passati. Le manifestazioni osservate includevano gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, 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 di trattamento dopaminergico, età inferiore ( $\leq 65$  anni), il non essere sposati e familiarità riferita del paziente con il gioco d'azzardo patologico.

### 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 (vedere paragrafo 4.4).

### Insufficienza cardiaca

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, l'insufficienza cardiaca è stata riportata 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).

### 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.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## **4.8. Sovradosaggio**

Non vi è esperienza clinica di un sovradosaggio. I più probabili effetti indesiderati dovrebbero essere quelli correlati al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, inclusi nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto prestabilito in caso di sovradosaggio di agonista dopaminergico. 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 fluidi per via endovenosa, somministrazione di carbone attivato 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 che si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D<sub>2</sub> della dopamina, nella quale ha affinità preferenziale per i recettori D<sub>3</sub>; è dotato di attività intrinseca completa.

Il pramipexolo allevia i deficit motori parkinsoniani stimolando i recettori della dopamina nel corpo striato. Studi preclinici hanno dimostrato che il pramipexolo inibisce la sintesi, il rilascio e il turnover della dopamina.

Il meccanismo di azione del pramipexolo nel trattamento della Sindrome delle Gambe senza Riposo non è noto. L'evidenza neurofarmacologica suggerisce un coinvolgimento del sistema dopaminergico primario.

#### Effetti farmacodinamici

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina. In uno studio clinico condotto su volontari sani, in cui pramipexolo compresse a rilascio prolungato era stato titolato più velocemente di quanto raccomandato (ogni 3 giorni) 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 nel morbo di Parkinson

Nei pazienti, pramipexolo allevia i segni e i sintomi del morbo di Parkinson idiopatico. Gli studi clinici controllati verso placebo hanno coinvolto approssimativamente 1.800 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e V di Hoehn e Yahr trattati con pramipexolo. Di questi, circa 1.000 pazienti erano allo stadio più avanzato della malattia, ricevevano terapia concomitante con levodopa, e soffrivano di complicazioni motorie.

In studi clinici controllati sul morbo di Parkinson ai primi stadi o in stato avanzato, l'efficacia di pramipexolo si è mantenuta per circa 6 mesi. Nel follow-up in aperto, durato per più di tre anni, non si è manifestato alcun segno di diminuzione dell'efficacia.

In uno studio clinico controllato in doppio-cieco durato 2 anni, il trattamento iniziale con pramipexolo ritardava significativamente l'insorgenza di complicazioni motorie e quando confrontato al trattamento iniziale con levodopa, riduceva la loro frequenza. Il ritardo delle complicanze motorie ottenuto con pramipexolo deve controbilanciare la maggiore efficacia 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 titolazione nel gruppo pramipexolo. Tuttavia non c'era una differenza significativa durante la fase di mantenimento. Questi aspetti dovrebbero essere presi in considerazione quando si inizia un trattamento con pramipexolo nei pazienti con morbo di Parkinson.

#### Popolazione pediatrica

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

#### Efficacia e sicurezza clinica nella Sindrome delle Gambe senza Riposo

L'efficacia del pramipexolo è stata valutata in quattro studi clinici controllati verso placebo effettuati su circa 1.000 pazienti con Sindrome delle Gambe senza Riposo idiopatica da moderata a molto grave.

La variazione media dal valore basale nella scala di misurazione della Sindrome delle Gambe senza Riposo (IRLS) e l'Impressione - Miglioramento Clinico Globale (CGI-I) sono stati i parametri primari di efficacia dei risultati. Per entrambi i parametri primari sono state osservate differenze statisticamente significative per i gruppi trattati con pramipexolo alle dosi di 0,25 mg, 0,5 mg e 0,75 mg di pramipexolo sale rispetto al placebo. Dopo 12 settimane di trattamento il punteggio del valore basale IRLS era diminuito da 23,5 a 14,1 punti per il placebo e da 23,4 a 9,4 punti per pramipexolo (dosi combinate). La differenza media aggiustata era -4,3 punti (CI 95% -6,4; -2,1 punti, valore di  $p < 0,0001$ ). Le percentuali di responder CGI-I (migliorati, molto migliorati) erano 51,2% e 72,0% per il placebo e per pramipexolo rispettivamente (differenza 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%,  $p < 0,0005$ ). L'efficacia era già stata osservata con 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno dopo la prima settimana di trattamento.

In uno studio controllato verso placebo con polisonnografia nel corso di 3 settimane il pramipexolo ha ridotto in modo significativo il numero di movimenti periodici degli arti durante il tempo di permanenza a letto.

In uno studio clinico controllato verso placebo è stata valutata l'efficacia a lungo termine di pramipexolo. Dopo 26 settimane di trattamento, c'è stata una riduzione media aggiustata del punteggio totale della scala IRLS di 13,7 punti e di 11,1 punti rispettivamente nel gruppo pramipexolo e nel gruppo placebo, con una differenza media statisticamente significativa ( $p=0,008$ ) pari a -2,6. I tassi di responder alla scala CGI-I (migliorati, molto migliorati) erano 50,3% (80/159) per il placebo e 68,5% (111/162) per pramipexolo ( $p=0,001$ ) che corrispondono a un number needed to treat (NNT) di 6 pazienti (95% CI: 3,5, 13,4).

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con pramipexolo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nella Sindrome delle Gambe senza Riposo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### Efficacia e sicurezza clinica nella Sindrome di Tourette

L'efficacia di pramipexolo (0,0625-0,5 mg/die) in pazienti pediatrici di 6-17 anni con Sindrome di Tourette è stata valutata in uno studio della durata di 6 settimane, in doppio-cieco, randomizzato, controllato verso placebo, a dose flessibile. È stato randomizzato un totale di 63 pazienti (43 trattati con pramipexolo, 20 con placebo). L'endpoint primario era la variazione dal valore basale del Total Tic Score (TTS) misurato in accordo al Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Non è stata osservata alcuna differenza tra pramipexolo e placebo sia riguardo all'endpoint primario che a ciascuno degli endpoint secondari di efficacia inclusi il punteggio totale YGTSS, il Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), il Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) o il Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Gli eventi avversi verificatisi in almeno il 5% dei pazienti appartenenti al gruppo di pramipexolo e più comuni nei pazienti trattati con pramipexolo confrontati con i pazienti trattati con placebo sono stati: cefalea (27,9%, placebo 25,0%), sonnolenza (7,0%, placebo 5,0%), nausea (18,6%, placebo 10,0%), vomito (11,6%, placebo 0,0%), dolore alla parte superiore dell'addome (7,0%, placebo 5,0%), ipotensione ortostatica (9,3%, placebo 5,0%), mialgia (9,3%, placebo 5,0%), disordini del sonno (7,0%, placebo 0,0%), dispnea (7,0%, placebo 0,0%) e infezione del tratto respiratorio superiore (7,0%, placebo 5,0%). Altri eventi avversi significativi che hanno portato alla sospensione del trattamento in studio per i pazienti che ricevevano pramipexolo sono stati stato confusionale, disturbi del linguaggio e condizione aggravata (vedere paragrafo 4.2).

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è rapidamente e completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90% e la concentrazione plasmatica massima si verifica tra 1 e 3 ore. L'assunzione di cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di pramipexolo ma ne riduce la velocità.

Il pramipexolo mostra una cinetica lineare e una bassa variabilità inter-pazienti dei livelli plasmatici.

#### 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 nei tessuti cerebrali (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 è l'escrezione renale, in forma imm modificata. Circa il 90% del farmaco (<sup>14</sup>C marcato) assorbito viene escreto attraverso i reni, mentre meno del 2% si rinviene 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 ( $t_{1/2}$ ) varia da 8 ore nel giovane a 12 ore nell'anziano.

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

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno dimostrato 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.

Nella cavia sono state rilevate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca; nella scimmia è stata notata una tendenza ad un effetto ipotensivo.

Gli effetti potenziali del pramipexolo sulla funzione riproduttiva sono stati studiati nel ratto e nel coniglio. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici 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 del pramipexolo sulla secrezione di prolattina. Queste osservazioni non sono rilevanti per l'impiego clinico nell'uomo. Lo stesso studio ha dimostrato che a dosi di 2 mg/kg (di sale) o più elevate, il pramipexolo causa degenerazione retinica nel ratto albino. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nel ratto dotato dei normali pigmenti né in uno studio di cancerogenesi a 2 anni nel topo albino e in tutte le altre specie studiate.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Betadex

Amido di mais

Povidone (K30)

Cellulosa microcristallina

Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

## 6.2. Incompatibilità

Non pertinente

## 6.3. Periodo di validità

2 anni

## 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## 6.5. Natura e contenuto del contenitore

*Blister in OPA-Al-PVC/Al: 10 compresse per blister*

*Pramipexolo EG 0,18 mg compresse:*

Confezioni contenenti 1, 3, 6, 10 o 2 x 10 blister (10, 30, 60, 100 o 200 (2 x 100) compresse).

*Pramipexolo EG 0,7 mg compresse:*

Confezioni contenenti 3, 6, 10 o 2 x 10 blister (30, 60, 100 o 200 (2 x 100) compresse).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

EG S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

PRAMIPEXOLO EG 0,18 mg compresse, 10 cpr	AIC n. 039188014
PRAMIPEXOLO EG 0,18 mg compresse, 30 cpr	AIC n. 039188026
PRAMIPEXOLO EG 0,18 mg compresse, 60 cpr	AIC n. 039188038
PRAMIPEXOLO EG 0,18 mg compresse, 100 cpr	AIC n. 039188040
PRAMIPEXOLO EG 0,7 mg compresse, 30 cpr	AIC n. 039188053
PRAMIPEXOLO EG 0,7 mg compresse, 60 cpr	AIC n. 039188065
PRAMIPEXOLO EG 0,7 mg compresse, 100 cpr	AIC n. 039188077

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

29 Dicembre 2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO