

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRAMIGEN 0,088 mg compresse

PRAMIGEN 0,18 mg compresse

PRAMIGEN 0,35 mg compresse

PRAMIGEN 0,7 mg compresse

PRAMIGEN 1,1 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PRAMIGEN 0,088 mg compresse contiene 0,125 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0.088 mg di pramipexolo.

PRAMIGEN 0,18 mg compresse contiene 0,25 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0.18 mg di pramipexolo.

PRAMIGEN 0,35 mg compresse contiene 0,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0.35 mg di pramipexolo.

PRAMIGEN 0,7 mg compresse contiene 1,0 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0.7 mg di pramipexolo.

PRAMIGEN 1,1 mg compresse contiene 1,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 1.1 mg di pramipexolo.

*Nota:*

Le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono al sale, quindi 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

Compresse.

Dosaggio (mg base)	Aspetto
0,088	compresse bianche, rotonde, piatte (diametro: 6,5 mm circa)
0,18	compresse bianche, biconvesse, ovali, incise su entrambi i lati (dimensioni: 8mm x 4mm circa)
0,35	compresse bianche, biconvesse, ovali, incise su entrambi i lati (dimensioni: 11,1mm x 5,6mm circa)
0,7	compresse bianche, rotonde, piatte, incise su un lato (diametro: 9mm)

	circa)
1,1	compresse bianche, rotonde, piatte, incise su un lato, con due linee parallele in rilievo su entrambi i lati dell'incisione (diametro: 9mm circa)

PRAMIGEN 0,18 mg, 0,35 mg, 0,7 mg, 1,1 mg compresse:  
La compressa può essere divisa in due metà uguali.

1,1 mg: Le due linee parallele non servono da linea di rottura

#### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

##### 4.1 Indicazioni terapeutiche

PRAMIGEN è indicato negli adulti nel trattamento sintomatologico 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

###### Posologia

###### Malattia di Parkinson

La dose giornaliera è somministrata 3 volte al giorno in dosi 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 incrementate 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 gravi.

SCHEMA POSOLOGICO ASCENDENTE DI PRAMIGEN				
Settimana	Dose (mg di base)	Dose totale giornaliera (mg di base)	Dose (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, si rende noto che a dosi superiori a 1,1 mg/die base (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. Negli studi clinici, 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 dell'incidenza 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). Nella malattia di Parkinson in fase avanzata, dosi giornaliere 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 di PRAMIGEN, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

### Interruzione del trattamento

L'interruzione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome neurolettica maligna. Pramipexolo deve essere diminuito gradualmente in quantità di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno fino a che la dose giornaliera si riduce 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).

### Pazienti con compromissione 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 giornaliera di PRAMIGEN va 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 pramipexolo base (2,25 mg di sale).
- In pazienti con clearance della creatinina minore di 20 ml/min, PRAMIGEN 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 pramipexolo base (1,5 mg di sale).

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, la dose giornaliera di PRAMIGEN deve essere ridotta della stessa percentuale di diminuzione della clearance della creatinina; per esempio, se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, la dose giornaliera di PRAMIGEN deve essere ridotta del 30%. La dose giornaliera deve essere somministrata in due volte 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.

### Pazienti con compromissione epatica

La presenza di compromissione epatica non richiede probabilmente alcuna diminuzione della dose, poiché circa il 90% del principio attivo assorbito è escreto tramite i reni. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di PRAMIGEN.

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di PRAMIGEN nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non c'è un uso rilevante di PRAMIGEN nella popolazione pediatrica nella malattia di Parkinson.

#### Sindrome di Tourette

##### Popolazione pediatrica

L'uso di PRAMIGEN non è raccomandato nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione. PRAMIGEN 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 di impiego**

Quando PRAMIGEN viene prescritto a pazienti con compromissione renale, affetti da malattia di Parkinson, si suggerisce una riduzione della dose come descritto nel paragrafo 4.2.

#### Allucinazioni

Un noto effetto indesiderato 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

Nella malattia di Parkinson in fase avanzata, in associazione con levodopa, nel corso della titolazione iniziale di PRAMIGEN si può verificare discinesia. Se ciò avviene, la dose di levodopa deve essere diminuita.

#### Comparsa improvvisa di episodi di sonno e sonnolenza

PRAMIGEN può provocare sonnolenza ed episodi di sonno ad esordio improvviso, particolarmente in pazienti con malattia di Parkinson. In rari casi è stato riportata l'improvvisa comparsa di episodi di sonno durante le attività diurne, talvolta senza avviso o segni premonitori. I pazienti in trattamento con PRAMIGEN devono essere informati di questo e avvertiti di prestare cautela durante la guida di autoveicoli o

durante l'utilizzo di macchine in funzione. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno ad esordio improvviso, devono astenersi dalla guida di veicoli o dall'uso di macchinari durante il trattamento con PRAMIGEN. 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 regolarmente monitorati per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e coloro che si prendono cura 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 dopaminergici, incluso PRAMIGEN. Una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbero essere considerate se tali sintomi si sviluppano.

#### Mania e delirio

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di mania e delirio. I pazienti e chi li assiste devono essere consapevoli che la mania e il delirio possono verificarsi in pazienti trattati con pramipexolo. Si deve considerare la riduzione della dose/sospensione graduale se si sviluppano tali sintomi.

#### Pazienti con disturbi psicotici

Pazienti con disturbi psicotici devono essere trattati con agonisti dopaminergici solo se i potenziali benefici superano i potenziali rischi.

La co-somministrazione di medicinali antipsicotici con il 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 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 neurolettica maligna

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

### **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 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 medicinali che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, quali cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatino, chinina e procainamide possono interagire con il pramipexolo determinandone una diminuzione della clearance. Quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente a PRAMIGEN si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

#### Associazione con levodopa

Quando PRAMIGEN è somministrato in associazione con levodopa, si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di tenere costante la dose degli altri farmaci antiparkinsoniani durante l'incremento della dose di PRAMIGEN.

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

#### Medicinali antipsicotici

La co-somministrazione di medicinali antipsicotici con il pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4), per 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). PRAMIGEN 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, 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 nella donna, PRAMIGEN 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 umana. Negli studi sugli animali, il pramipexolo ha alterato i cicli estrali e ha 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 maschile.

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

PRAMIGEN compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con PRAMIGEN che presentano sonnolenza e/o episodi di sonno ad esordio improvviso, devono essere informati di non guidare veicoli 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**

#### Reazioni avverse attese

Le seguenti reazioni avverse sono attese con l'uso di PRAMIGEN: sogni anomali, amnesia, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni come alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico; insufficienza cardiaca, confusione mentale, stipsi, delirio, capogiri, discinesia, dispnea, senso di affaticamento, allucinazioni, singhiozzo, cefalea, ipercinesia, iperfagia, ipotensione, inappropriata secrezione di ormone antidiuretico, insonnia, alterazioni della libido, nausea, paranoia, edema periferico, polmonite, prurito, eruzione cutanea ed altre reazioni di ipersensibilità; irrequietezza, sonnolenza, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope, alterazioni della vista inclusa diplopia, vista sfuocata e acutezza visiva ridotta, vomito, calo di peso accompagnata da calo di appetito, aumento di peso.

Sulla base dell'analisi dei dati accorpati degli studi verso placebo, comprendenti un totale di 1.923 pazienti trattati con pramipexolo e 1.354 pazienti trattati con placebo, le reazioni avverse sono state frequentemente riportate in entrambi i gruppi. Il 63% dei pazienti trattati con pramipexolo ed il 52% dei pazienti trattati con placebo ha riportato almeno una reazione avversa.

La tabella 1 mostra la frequenza delle reazioni avverse al farmaco dagli studi clinici controllati verso placebo per la malattia di Parkinson. Le reazioni avverse al farmaco riportate in questa tabella sono quelle verificatesi nello 0,1% o più dei pazienti trattati con pramipexolo e che sono state riportate significativamente più spesso nei pazienti trattati con pramipexolo che in quelli trattati con placebo, o dove la reazione sia stata ritenuta clinicamente rilevante. La maggior parte delle reazioni avverse al farmaco sono state da lievi a moderate, esse solitamente si manifestano all'inizio della terapia e poi per la maggior parte tende a scomparire continuando il trattamento.

All'interno delle classi organo sistemiche, 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 ( $< 1/10.000$ );

#### Malattia di Parkinson, eventi avversi più comuni.

Le reazioni avverse più comunemente riportate ( $\geq 5\%$ ) in pazienti con la malattia di Parkinson, più frequenti con il trattamento con pramipexolo rispetto a 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 sale al giorno (vedere paragrafo 4.2). Una reazione avversa al farmaco più frequente in associazione a levodopa è stata discinesia. L'ipotensione può verificarsi all'inizio del trattamento, specialmente se pramipexolo è titolato troppo velocemente.

Tabella 1: Malattia di Parkinson

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,
Raro	Mania
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
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, visione 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	sensazione di affaticamento, edema periferico
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 la certezza del 95%, la categoria di 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 la malattia di Parkinson trattati con pramipexolo.

#### Sonnolenza

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

#### Alterazioni della libido

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

#### Disturbi del controllo degli impulsi e comportamenti compulsivi

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 PRAMIGEN (vedere paragrafo 4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso).

In uno studio trasversale, di screening retrospettivo e 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 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 dal paziente con il gioco d'azzardo patologico.

#### Insufficienza cardiaca

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing è stata riportata insufficienza cardiaca 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/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è esperienza clinica diretta di un sovradosaggio; comunque le reazioni avverse attese dovrebbero essere quelle correlate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, quindi: nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto prestabilito in caso di sovradosaggio da 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 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: N04B C05.

#### Meccanismo d'azione

Il pramipexolo è un agonista della dopamina e 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.

#### 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 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 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.

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 diminuzione 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 quando confrontato al trattamento iniziale con levodopa, riduceva la loro frequenza. Il ritardo delle complicanze motorie ottenuto con pramipexolo dovrebbe 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 malattia 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 nella malattia di Parkinson (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 pediatriche 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 immodificata. Circa il 90% del farmaco <sup>14</sup>C-marcato assorbito viene escreto attraverso i reni, mentre il 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 (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 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 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 (ad esempio, separazione del prepuzio e l'apertura della vagina). La rilevanza per l'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**

Mannitolo (E421)  
Amido di mais  
Idrossipropilcellulosa  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

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

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.  
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

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

10 compresse in ciascun blister di OPA/Alluminio/PVC/Alluminio  
Astucci contenenti 3, 9 o 10 blister

Confezioni:

30, 90, 100 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

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

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A.  
Via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano

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

AIC n. 039847013 "0,088 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE  
AIC n. 039847025 "0,088 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE  
AIC n. 039847037 "0,088 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE  
AIC n. 039847049 "0,18 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE  
AIC n. 039847052 "0,18 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE  
AIC n. 039847064 "0,18 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE  
AIC n. 039847076 "0,35 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE  
AIC n. 039847088 "0,35 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE  
AIC n. 039847090 "0,35 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE  
AIC n. 039847102 "0,7 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE  
AIC n. 039847114 "0,7 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE  
AIC n. 039847126 "0,7 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE  
AIC n. 039847138 "1,1 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE  
AIC n. 039847140 "1,1 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE  
AIC n. 039847153 "1,1 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE

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

Dicembre 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**