

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pramipexolo Mylan 0,088 mg compresse  
Pramipexolo Mylan 0,18 mg compresse  
Pramipexolo Mylan 0,7 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 0,125 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalente a 0,088 mg di pramipexolo base.

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

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

Nota bene:

In letteratura si fa riferimento al pramipexolo come forma salificata.

Pertanto, le dosi saranno espresse sia come pramipexolo base che come pramipexolo sale (tra parentesi).

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Dosaggio (mg base)	Aspetto
0,125	Compresse da bianche a quasi bianche, 6,35 mm, rotonde, piatte, con angoli smussati con impresso "PX1" su di un lato della compressa e "M" sull'altro lato.
0,25	Compresse da bianche a quasi bianche, di forma ovale, biconvesse, 9,0 mm x 4,5 mm con impresso "PX2" su di un lato della compressa e "M" sull'altro lato su un lato della linea di frattura.
1,0	Compresse da bianche a quasi bianche, 8 mm, rotonde, piatte, con impresso "M" e "PX4" su un lato della compressa e linea di frattura sull'altro lato

Tutte le compresse possono essere divise in due dosi uguali (ad eccezione della compressa da 0,088/0,125 mg).

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Pramipexolo Mylan è indicato negli adulti nel trattamento dei segni e 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

### 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 il paziente non sperimenti effetti indesiderati intollerabili.

SCHEMA POSOLOGICO ASCENDENTE DI PRAMIPEXOLO MYLAN				
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.

Tuttavia, si deve notare che a dosi superiori a 1,5 mg i casi di sonnolenza sono più frequenti (vedere paragrafo 4.8).

#### *Terapia 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 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 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 di Pramipexolo Mylan, 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. Il 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 dosaggio.

In pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min, la dose giornaliera iniziale di Pramipexolo Mylan 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 si deve eccedere la dose massima giornaliera di 1,57 mg di pramipexolo base (2,25 mg di sale).

In pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min, la dose giornaliera di Pramipexolo Mylan deve essere somministrata in dose singola partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno. Non si deve eccedere 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 Pramipexolo Mylan dovrebbe essere ridotta della stessa percentuale della diminuzione della clearance della creatinina, per esempio, se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, la dose giornaliera di Pramipexolo Mylan dovrebbe essere ridotta del 30%. La dose giornaliera può essere somministrata in due dosi suddivise se la clearance della creatinina è compresa tra 20 e 50 ml/min, e in dose unica giornaliera se la clearance della creatinina è inferiore a 20 ml/min.

### *Pazienti con compromissione epatica*

La presenza di compromissione epatica non richiede probabilmente alcun adeguamento 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 Pramipexolo Mylan.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di pramipexolo nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. L'uso di Pramipexolo Mylan non è dimostrato nella popolazione pediatrica con malattia di Parkinson.

### *Modo di somministrazione*

Uso orale

Le compresse devono essere assunte per via orale, deglutite con acqua e possono essere assunte 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 Pramipexolo Mylan 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 Pramipexolo Mylan si può verificare discinesia. Se ciò avviene, la dose di levodopa deve essere diminuita.

## Distonia

La distonia assiale ,inclusi torcicollo anteriore, camptocormia e pleurototo (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 può provocare sonnolenza ed episodi di sonno ad esordio improvviso, particolarmente in pazienti con malattia di Parkinson. In rari casi è stato riportato sonno ad esordio improvviso durante le attività diurne, talvolta senza avviso o segni premonitori. I pazienti in trattamento con Pramipexolo Mylan 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 del dosaggio 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 sintomi comportamentali del disturbo del controllo degli impulsi quali gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, alimentazione incontrollata e alimentazione compulsiva possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Pramipexolo Mylan. Una riduzione della dose / sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbe essere presa in considerazione se tali sintomi si sviluppano.

## Mania e delirium

I pazienti devono essere regolarmente monitorati per lo sviluppo di mania e delirio. I pazienti e coloro che si prendono cura dei pazienti devono essere consapevoli che mania e delirium possono verificarsi in pazienti trattati con pramipexolo. Una riduzione della dose / sospensione graduale fino ad interruzione dovrebbe essere presa in considerazione se tali sintomi si sviluppano.

## 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 interruzione brusca della terapia dopaminergica, sono stati riportati sintomi da sindrome neurolettica maligna (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).

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

### Associazione con levodopa

Quando Pramipexolo Mylan 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 Pramipexolo Mylan.

A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione, quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcol in associazione a pramipexolo (vedere paragrafo 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 antagonisti.

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

### Gravidanza

Gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento non sono stati studiati 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 Mylan 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 Mylan 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 Mylan nel latte materno. Nei ratti, la concentrazione di principio attivo, valutata mediante radiomarcatura, è maggiore nel latte rispetto al plasma.

Non essendo disponibili dati clinici sull'uomo, Pramipexolo Mylan 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 sulla fertilità umana. In studi su animali, il pramipexolo influenza i cicli estrali e riduce la fertilità femminile come previsto per un agonista della dopamina.

Tuttavia, questi studi non hanno evidenziato effetti dannosi diretti o indiretti per quanto riguarda la fertilità maschile.

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

Pramipexolo Mylan compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con Pramipexolo Mylan 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 accorpate degli studi controllati 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.

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 organi e sistemi, 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 (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );

non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );

raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );

molto raro ( $< 1/10.000$ );

non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate ( $\geq 5\%$ ) in pazienti con la malattia di Parkinson, 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). Reazioni avverse al farmaco più frequenti in associazione a levodopa sono state discinesie. L'ipotensione può verificarsi all'inizio del trattamento, specialmente se il pramipexolo è titolato troppo velocemente.

**Tabella 1: Malattia di Parkinson**

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Reazioni Avverse al Farmaco</b>
Infezioni ed infestazioni	
Non comune	polmonite
Patologie endocrine	
Non comune	secrezione non corretta dell'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> , shopping compulsivo, delirio, iperfagia <sup>1</sup> , ipersessualità, disturbi della libido, paranoia, gioco d'azzardo patologico, irrequietezza, delirium
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	disturbi della vista inclusa diplopia, visione offuscata e acutezza 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 inclusa diminuzione dell'appetito
Non Comune	aumento di peso

<sup>1</sup> Queste reazioni avverse sono state osservate nell'esperienza post-marketing. Con il 95% di certezza, la categoria di frequenza non è superiore a non comune, ma potrebbe essere inferiore. Una stima precisa della frequenza non è possibile in quanto l'effetto collaterale non si è verificato in un studio clinico di 2762 pazienti con sindrome di Parkinson trattati con pramipexolo.

#### Altre indicazioni, effetti indesiderati più comuni.

Gli effetti indesiderati al farmaco più comunemente riportati ( $\geq 5\%$ ) in pazienti trattati con Pramipexolo per altre indicazioni sono stati nausea, cefalea, capogiri e senso di affaticamento. Nausea e senso di affaticamento sono stati riportati più spesso in pazienti donne trattate con Pramipexolo (20,8% e 10,5%, rispettivamente) se paragonate con gli uomini (6,7% e 7,3%, rispettivamente).

**Tabella 2: Altre Indicazioni**

<b>Classificazione per Sistemi e Organi</b>	<b>Reazioni Avverse al Farmaco</b>
Infezioni ed infestazioni	
Non comune	Polmonite
Patologie endocrine	
Non comune	secrezione non corretta dell'ormone antidiuretico <sup>1</sup>
Disturbi psichiatrici	
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> ; delirio <sup>1</sup> iperfagia <sup>1</sup> , paranoia <sup>1</sup> , stato confusionale, allucinazioni, disturbi della libido, irrequietezza, mania <sup>1</sup> , delirium <sup>1</sup>
Patologie del sistema nervoso	
Comune	capogiri, cefalea, sonnolenza
Non comune	Amnesia <sup>1</sup> , discinesia <sup>1</sup> , ipercinesia <sup>1</sup> , episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope
Patologie dell'occhio	
Non comune	disturbi della vista inclusa diplopia, visione offuscata e acutezza visiva ridotta
Patologie cardiache	
Non comune	Insufficienza cardiaca <sup>1</sup>
Patologie vascolari	
Non 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
Non comune	edema periferico
Non nota	sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici accompagnata da apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore
Esami diagnostici	
Non comune	calo di peso inclusa diminuzione dell'appetito, aumento di peso

<sup>1</sup> Queste reazioni avverse sono state osservate nell'esperienza post-marketing. Con il 95% di certezza, la categoria di frequenza non è superiore a non comune, ma potrebbe essere inferiore. Una stima precisa della frequenza non è possibile in quanto l'effetto collaterale non si è verificato in un studio clinico di 1395 pazienti trattati con pramipexolo per altre indicazioni.

### Sonnolenza

Il 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).



### Disturbi della libido

Il 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, alimentazione incontrollata e alimentazione compulsiva, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Pramipexolo Mylan (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio trasversale, di screening retrospettivo e caso controllo effettuato su 3090 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.

### 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).

### Insufficienza cardiaca

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing è stata riportata insufficienza cardiaca in pazienti trattati con pramipexolo. In uno studio farmaco-epidemiologico l'uso di pramipexolo è stato associato ad un aumento del rischio di insufficienza cardiaca rispetto al non-uso di pramipexolo (rapporto di rischio osservato 1,86, IC 95%, 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: <http://www.aifa.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è esperienza diretta di un sovradosaggio; comunque le reazioni avverse più attese dovrebbero essere quelle correlate 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 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: Medicinali 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.

#### Effetti farmacodinamici

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina. E' stato osservato un aumento nella pressione sanguigna e nel battito cardiaco in uno studio clinico su volontari sani in cui le compresse di pramipexolo a rilascio prolungato sono state titolate più velocemente (ogni 3 giorni) di quanto raccomandato, fino a 3.5 mg di pramipexolo base (4.5 mg di sale al giorno). Tale effetto non è stato osservato nei pazienti studiati.

#### Efficacia e sicurezza clinica nella malattia di Parkinson

Nei pazienti il pramipexolo allevia i segni e i sintomi della malattia di Parkinson idiopatica. Gli studi clinici controllati hanno coinvolto approssimativamente 1800 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e V di Hoehn e Yahr. Di questi, circa 1000 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 del 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 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 malattia di Parkinson.

#### Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha esentato il titolare dall'obbligo di riportare i risultati degli studi compiuti con il medicinale di riferimento contenente pramipexolo 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 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 stata osservata un ritardo dello sviluppo sessuale (cioè, separazione del prepuzio e apertura vaginale). La rilevanza per l'uomo 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 pregelatinizzato  
Sodio Citrato anidro  
Silice colloidale anidra  
Magnesio stearato  
Idrossipropilcellulosa  
Crospovidone tipo A

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

*Blister*: conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

*Flacone*: conservare il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce.

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister Al/Al contenenti: 10, 20, 30, 60, 80, 90, 100 compresse

Flacone in polietilene ad alta densità contenuti 30, 90, 100 o 500 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. 040084016 - "0,088 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084028 - "0,088 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084030 - "0,088 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084042 - "0,088 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084055 - "0,088 MG COMPRESSE" 80 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084067 - "0,088 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084079 - "0,088 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084081 - "0,088 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 040084093 - "0,088 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 040084105 - "0,088 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 040084117 - "0,088 MG COMPRESSE" 500 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 040084129 - "0,18 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084131 - "0,18 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084143 - "0,18 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084156 - "0,18 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084168 - "0,18 MG COMPRESSE" 80 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084170 - "0,18 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084182 - "0,18 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
AIC n. 040084194 - "0,18 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 040084206 - "0,18 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 040084218 - "0,18 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 040084220 - "0,18 MG COMPRESSE" 500 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 040084232 - "0,7 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE IN BLISTER AL /AL  
AIC n. 040084244 - "0,7 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER AL /AL  
AIC n. 040084257 - "0,7 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL /AL  
AIC n. 040084269 - "0,7 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL /AL  
AIC n. 040084271 - "0,7 MG COMPRESSE" 80 COMPRESSE IN BLISTER AL /AL  
AIC n. 040084283 - "0,7 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL /AL  
AIC n. 040084295 - "0,7 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER AL /AL  
AIC n. 040084307 - "0,7 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 040084319 - "0,7 MG COMPRESSE" 90 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 040084321 - "0,7 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN FLACONE HDPE  
AIC n. 040084333 - "0,7 MG COMPRESSE" 500 COMPRESSE IN FLACONE HDPE

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

**Dicembre 2010**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco