

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pramipexolo Torrent 0,088 mg compresse  
Pramipexolo Torrent 0,18 mg compresse  
Pramipexolo Torrent 0,35 mg compresse  
Pramipexolo Torrent 0,54 mg compresse  
Pramipexolo Torrent 0,7 mg compresse  
Pramipexolo Torrent 1,1 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### **Pramipexolo Torrent 0,088 mg compresse**

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

#### **Pramipexolo Torrent 0,18 mg compresse**

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

#### **Pramipexolo Torrent 0,35 mg compresse**

Ogni compressa contiene 0,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,35 mg di pramipexolo.

#### **Pramipexolo Torrent 0,54 mg compresse**

Ogni compressa contiene 0,75 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato equivalenti a 0,54 mg di pramipexolo.

#### **Pramipexolo Torrent 0,7 mg compresse**

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

#### **Pramipexolo Torrent 1,1 mg compresse**

Ogni compressa 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. 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 Torrent 0,088 mg compresse**

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, piatte, rotonde, smussate, non rivestite ed hanno impresso "P1" su un lato e lisce sull'altro.

#### **Pramipexolo Torrent 0,18 mg compresse**

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, piatte, rotonde, smussate, non rivestite ed hanno

impresso “P2” inciso su entrambi i lati della linea di incisione su un lato e lisce sull’altro. Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

#### **Pramipexolo Torrent 0,35 mg compresse**

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, biconvesse, rotonde, non rivestite, con impresso “P3” su entrambi i lati della linea di incisione su un lato e lisce sull’altro. Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

#### **Pramipexolo Torrent 0,54 mg compresse**

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, piatte, rotonde, smussate, non rivestite, con impresso “P4” su entrambi i lati della linea di incisione su un lato e lisce sull’altro. Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

#### **Pramipexolo Torrent 0,7 mg compresse**

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, piatte, rotonde, smussate, non rivestite ed hanno impresso “P5” inciso su entrambi i lati della linea di incisione su un lato e lisce sull’altro. Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

#### **Pramipexolo Torrent 1,1 mg compresse**

Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, piatte, rotonde, smussate, non rivestite, con impresso “P6” su entrambi i lati della linea di incisione su un lato e lisce sull’altro. Le compresse possono essere divise in due metà uguali.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Pramipexolo Torrent è indicato 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**

##### Malattia di Parkinson

Le compresse devono essere somministrate per via orale, deglutite con acqua, e possono essere assunte con o senza cibo. 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 incrementati ogni 5-7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente la dose fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purché non compaiono effetti indesiderati gravi.

Schema posologico ascendente di Pramipexolo Torrent				
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 tenere in considerazione 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 per ciascun paziente 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 degli effetti indesiderati. 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 Pramipexolo Torrent, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti.

#### Interruzione del trattamento

L'interruzione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome neurolettica maligna. Pertanto 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).

#### Posologia in 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 iniziale di Pramipexolo Torrent deve essere somministrata in due dosi suddivise, 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 inferiore a 20 ml/min, Pramipexolo Torrent deve essere somministrato in dose singola 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, la dose giornaliera di Pramipexolo Torrent 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 Pramipexolo Torrent 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 singola giornaliera se la clearance della creatinina è inferiore a 20 ml/min.

### Posologia in 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 attraverso i reni. Tuttavia, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di Pramipexolo Torrent.

### Posologia in bambini ed adolescenti

L'uso di Pramipexolo Torrent non è raccomandato nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e l'efficacia.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

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

Quando Pramipexolo Torrent 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 Torrent si può verificare discinesia. Se ciò avviene la dose di levodopa deve essere diminuita.

#### Esordio improvviso di episodi di sonno e sonnolenza

Pramipexolo Torrent 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 Torrent devono essere informati di questo e avvertiti di prestare cautela durante la guida di autoveicoli o durante l'utilizzo di macchinari in funzione. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno ad esordio improvviso, devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari. Inoltre, potrebbe essere considerata una riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.5, 4.7 e 4.8).

#### Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere 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, alimentazione incontrollata e compulsiva, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso Pramipexolo Torrent. Se tali sintomi si sviluppano devono essere presi in considerazione una riduzione della dose/sospensione graduale fino ad interruzione.

### 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 maligna da neurolettici

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

### Peggioramento

Dati di letteratura indicano che il trattamento della Sindrome delle Gambe senza Riposo con medicinali dopaminergici può indurre il peggioramento. Il peggioramento comporta insorgenza dei sintomi anticipata alla sera (o perfino al pomeriggio), esacerbazione dei sintomi e diffusione dei sintomi fino a coinvolgere altre estremità. Gli studi controllati con Pramipexolo Torrent effettuati in pazienti con Sindrome delle Gambe senza Riposo generalmente non sono stati di durata sufficiente per cogliere adeguatamente i fenomeni di peggioramento. La frequenza di peggioramento dopo un uso più prolungato di Pramipexolo Torrent e la cura appropriata di questi eventi non sono state valutate negli studi clinici controllati.

## **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 e la mexiletina possono interagire con il pramipexolo determinando una diminuzione della clearance di uno o di entrambi i medicinali. Quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente a Pramipexolo Torrent si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

## Associazione con levodopa

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

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**

Non sono stati studiati nell'uomo gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3). Pramipexolo Torrent 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.

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 Torrent non deve essere somministrato durante l'allattamento. Comunque, se la sua somministrazione è necessaria, l'allattamento deve essere interrotto.

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

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

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con Pramipexolo Torrent 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**

### Reazioni avverse attese

Le seguenti reazioni avverse sono attese con l'uso di Pramipexolo Torrent: sogni anomali, amnesia, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni come alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, confusione mentale, stipsi, delirio, capogiri, discinesia, dispnea, senso di affaticamento, allucinazioni, cefalea, ipercinesia, iperfagia, ipotensione, 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, disturbi della vista inclusa visione offuscata e acutezza visiva ridotta, vomito, calo di peso, aumento di peso.

Sulla base dell'analisi dei dati accorpati 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.

Le tabelle 1 e 2 mostrano la frequenza delle reazioni avverse al farmaco dagli studi clinici controllati verso placebo sia per la malattia di Parkinson che per la Sindrome delle Gambe senza Riposo. Le reazioni avverse al farmaco riportate in queste tabelle 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 tendono 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).

#### 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 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 pramipexolo 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
Disturbi psichiatrici	
Comune	sogni anomali, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni; stato confusionale, allucinazioni, insonnia, irrequietezza
Non comune	shopping compulsivo, delirio, ipersessualità, disturbi della libido, paranoia, gioco d'azzardo patologico
Non nota	alimentazione incontrollata, iperfagia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	capogiri, discinesia, sonnolenza
Comune	amnesia, cefalea
Non comune	ipercinesia, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope
Patologie dell'occhio	
Comune	disturbi della vista inclusa visione offuscata e acutezza visiva ridotta
Patologie vascolari	
Molto comune	ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	dispnea
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
Esami diagnostici	
Comune	calo di peso
Non comune	aumento di peso

**Sindrome delle Gambe senza Riposo, reazioni avverse più comuni**

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate ( $\geq 5\%$ ) in pazienti con la Sindrome delle Gambe senza Riposo trattati con pramipexolo sono state 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: Sindrome delle Gambe senza Riposo

Classificazione per Sistemi e Organi	Reazioni Avverse al Farmaco
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Non nota	polmonite
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune	sogni anomali, insonnia
Non comune	stato confusionale, allucinazioni, alterazioni della libido, irrequietezza
Non nota	sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni come alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, delirio, iperfagia, paranoia.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	capogiri, cefalea, sonnolenza
Non comune	episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope
Non noto	amnesia, discinesia, ipercinesia
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Non comune	disturbi della vista inclusa visione offuscata e acutezza visiva ridotta
<b>Patologie vascolari</b>	
Non comune	ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Non comune	dispnea
<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	senso di affaticamento
Non comune	edema periferico
<b>Esami diagnostici</b>	
Non comune	diminuzione di peso, aumento di peso

#### Sonnolenza

Pramipexolo è comunemente associato a sonnolenza ed è stato associato non comunemente a sonnolenza eccessiva diurna ed 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

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità, shopping compulsivo o spesa eccessiva, alimentazione incontrollata e compulsiva, possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina incluso Pramipexolo Torrent. (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non vi è esperienza diretta di un sovradosaggio. Le reazioni avverse attese dovrebbero essere quelle correlate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, inclusa 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: agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC05.

Il pramipexolo è un agonista della dopamina che si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia  $D_2$  della dopamina, nella quale ha affinità preferenziale per i recettori  $D_2$ , ed 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 di pramipexolo nel trattamento della Sindrome delle Gambe senza Riposo non è noto. L'evidenza neurofarmacologica suggerisce il coinvolgimento del sistema dopaminergico primario.

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina. In uno studio clinico condotto su volontari sani, in cui Pramipexolo Torrent 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.

#### **Studi clinici 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.

### Studi clinici nella Sindrome delle Gambe senza Riposo

L'efficacia di 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. L'efficacia è stata dimostrata in studi controllati effettuati in pazienti trattati fino a 12 settimane. Il mantenimento dell'effetto non è stato sufficientemente accertato.

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  $p < 0,0001$ ). La percentuale dei 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 è 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 Pramipexolo Torrent ha ridotto in modo significativo il numero di movimenti periodici degli arti durante il tempo di permanenza a letto.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

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 tra i pazienti dei livelli plasmatici. 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).

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

La via principale di eliminazione del pramipexolo è l'escrezione renale, in forma immodificata. Circa il 90% del farmaco  $^{14}\text{C}$ -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 ( $t_{1/2}$ ) 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 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.

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  
Amido di mais  
Silice colloidale anidra  
Amido di mais pregelatinizzato  
Povidone K 30  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

1 anno

### **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 di OPA/alluminio/PVC-alluminio contenenti 20, 30, 60 o 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**

Torrent Pharma GmbH  
Südwestpark 50 D-90449 Nürnberg

Germania

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

AIC n. 039950011 - "0,088 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950023 - "0,088 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950035 - "0,088 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950047 - "0,088 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950050 - "0,18 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950062 - "0,18 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950074 - "0,18 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950086 - "0,18 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950098 - "0,35 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950100 - "0,35 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950112 - "0,35 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950124 - "0,35 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950136 - "0,54 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950148 - "0,54 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950151 - "0,54 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950163 - "0,54 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950175 - "0,7 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950187 - "0,7 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950199 - "0,7 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950201 - "0,7 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950213 - "1,1 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950225 - "1,1 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950237 - "1,1 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 039950249 - "1,1 MG COMPRESSE" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

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

**Dicembre 2010**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: Maggio 2013**

Agenzia Italiana del Farmaco