

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pramipexolo Pfizer 0,088 mg compresse
Pramipexolo Pfizer 0,18 mg compresse
Pramipexolo Pfizer 0,35 mg compresse
Pramipexolo Pfizer 0,7 mg compresse
Pramipexolo Pfizer 1,1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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 sono 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

Compresa.

Pramipexolo Pfizer 0,088 mg compresse

Compresse non rivestite, di colore da bianco a biancastro, di forma rotonda (5,5 mm di diametro), piatte, con bordi smussati, con impressi "Y" su un lato e "41" sull'altro lato.

Pramipexolo Pfizer 0,18 mg compresse

Compresse non rivestite, di colore da bianco a biancastro, di forma ovale, biconcave, con bordi smussati, con impressi "Y" e "42" separati da una linea di frattura da un lato e lisce con una linea di frattura dall'altro. La dimensione è 6,5 mm × 4,5 mm.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Pramipexolo Pfizer 0,35 mg compresse

Compresse non rivestite, di colore da bianco a biancastro, di forma ovale, biconcave, con bordi smussati, con impressi "Y" e "43" separati da una linea di frattura da un lato e lisce con una linea di frattura dall'altro. La dimensione è 8,2 mm × 5,8 mm.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Pramipexolo Pfizer 0,7 mg compresse

Compresse non rivestite, di colore da bianco a biancastro, di forma rotonda (9,3 mm di diametro), piatte, con bordi smussati, con impressi "Y" e "45" separati da una linea di frattura da un lato e lisce con una linea di frattura dall'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Pramipexolo Pfizer 1,1 mg compresse

Compresse non rivestite, di colore da bianco a biancastro, di forma rotonda (10,8 mm di diametro), piatte, con bordi smussati, con impressi "Y" e "46" separati da una linea di frattura da un lato e lisce con una linea di frattura dall'altro.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Malattia di Parkinson

La dose giornaliera è somministrata in dosi suddivise ugualmente 3 volte al giorno.

Trattamento iniziale

Le dosi devono essere aumentate gradualmente iniziando da una dose di partenza di 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi aumentata ogni 5-7 giorni. È necessario incrementare gradualmente la dose fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purché i pazienti non manifestino effetti indesiderati gravi.

Schema posologico ascendente di Pramipexolo Pfizer				
Settimana	Posologia (mg di base)	Dose totale giornaliera (mg di base)	Posologia (mg di sale)	Dose totale giornaliera (mg di sale)
1	3 × 0,088	0,264	3 × 0,125	0,375
2	3 × 0,18	0,54	3 × 0,25	0,75
3	3 × 0,35	1,1	3 × 0,5	1,50

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera deve 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 deve notare che a dosi superiori a 1,5 mg/die (di sale) i casi di sonnolenza sono più frequenti (vedere paragrafo 4.8).

Trattamento di mantenimento

La dose individuale di pramipexolo deve essere compresa nell'intervallo 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.

Durante l'incremento della dose in studi clinici pilota, l'efficacia è stata osservata 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 è stato trattato 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 (1,5 mg di sale) possono essere efficaci in pazienti nei quali si desidera attuare una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento del dosaggio che durante la terapia di

mantenimento con Pramipexolo Pfizer, 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).

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 dosaggio.

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

In pazienti con clearance della creatinina minore di 20 ml/min, Pramipexolo Pfizer deve essere somministrato in un'unica dose giornaliera, partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno. Non si deve superare la dose giornaliera massima di 1,1 mg di pramipexolo base (1,5 mg di sale).

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, si deve ridurre la dose giornaliera di Pramipexolo Pfizer della stessa percentuale della diminuzione della clearance della creatinina, cioè se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, la dose giornaliera di Pramipexolo Pfizer deve essere ridotta del 30%. La dose giornaliera può essere somministrata in due dosi separate 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.

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 tramite i reni. Tuttavia, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica del pramipexolo.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia del pramipexolo in bambini di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite. Non c'è un uso rilevante di pramipexolo nella popolazione pediatrica della malattia di Parkinson.

Sindrome delle Gambe senza Riposo

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

Schema posologico di Pramipexolo Pfizer		
Fase di titolazione	Dose serale una volta al giorno (mg di base)	Dose serale una volta al giorno (mg di sale)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25

3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* se necessario		

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

Interruzione del trattamento

Poiché la dose giornaliera per il trattamento della Sindrome delle Gambe senza Riposo non supera 0,54 mg di base (0,75 mg di sale), la somministrazione di Pramipexolo Pfizer può essere sospesa senza graduale riduzione. In uno studio clinico controllato con placebo della durata di 26 settimane, è stato osservato un effetto rebound dei sintomi da Sindrome delle Gambe senza Riposo (RLS) (peggioramento della gravità dei sintomi rispetto al basale) nel 10% dei pazienti (14 su 135) dopo una brusca interruzione del trattamento. Questo effetto è risultato simile per tutte le dosi.

Posologia in pazienti con compromissione renale

L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. I pazienti con clearance della creatinina superiore a 20 ml/min non richiedono una riduzione della dose giornaliera. L'uso di Pramipexolo Pfizer non è stato studiato in pazienti sottoposti ad emodialisi o in pazienti con grave compromissione renale.

Posologia in pazienti con compromissione epatica

Non è richiesto aggiustamento posologico in pazienti con insufficienza epatica, poiché circa il 90% della sostanza attiva assorbita è escreta attraverso i reni.

Popolazione pediatrica

A causa della mancanza di dati sulla sicurezza e sull'efficacia, l'uso di Pramipexolo Pfizer non è raccomandato nei bambini ed adolescenti al di sotto di 18 anni di età.

Sindrome di Tourette

Popolazione pediatrica

L'uso di Pramipexolo Pfizer non è raccomandato nei bambini ed adolescenti al di sotto di 18 anni di età poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione. Pramipexolo Pfizer non deve essere usato in bambini e adolescenti con Sindrome di Tourette a causa del rapporto rischio/beneficio 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 nel paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Esordio improvviso di episodi di sonno e sonnolenza

Pramipexolo Pfizer 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 preavviso o segni premonitori. I pazienti in trattamento con pramipexolo devono essere informati di questo e avvertiti di prestare cautela durante la guida di veicoli o 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 presa in considerazione una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti stanno assumendo medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.5, 4.7 e 4.8).

Disturbi del controllo degli impulsi e comportamenti compulsivi

Sono stati segnalati gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità in pazienti trattati per la malattia di Parkinson con agonisti della dopamina, incluso il pramipexolo. Inoltre i pazienti e gli operatori sanitari devono essere consapevoli che possono verificarsi altri sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni come impulso incontrollato ad alimentarsi e shopping compulsivo. Deve essere presa in considerazione la riduzione della dose/sospensione graduale.

Pazienti con disturbi psicotici

I pazienti con disturbi psicotici devono essere trattati solo con agonisti dopaminergici 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 monitorare 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 maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.2).

Peggioramento

Dati di letteratura indicano che il trattamento della Sindrome delle Gambe senza Riposo con farmaci dopaminergici può indurre peggioramento. Il peggioramento comporta insorgenza anticipata dei sintomi alla sera (o anche il pomeriggio), esacerbazione dei sintomi e diffusione dei sintomi fino a coinvolgere altre estremità.

Il peggioramento è stato studiato specificatamente in uno studio clinico controllato di 26 settimane. Il peggioramento è stato osservato nell'11,8% dei pazienti del gruppo trattato con pramipexolo (N = 152) e nel 9,4% dei pazienti del gruppo trattato con placebo (N = 149). L'analisi di Kaplan-Meier che valuta il tempo per la comparsa del peggioramento non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi di trattamento con pramipexolo e placebo.

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. Pertanto, 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 del sistema di eliminazione renale attiva

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

Associazione con levodopa

Quando Pramipexolo Pfizer 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 Pfizer.

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).

Farmaci antipsicotici

La co-somministrazione di medicinali antipsicotici con il pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4), ad esempio se si prevedono effetti antagonisti.

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 nei ratti e nei conigli, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3).

Pramipexolo Pfizer non deve essere utilizzato durante la gravidanza, a meno che sia chiaramente necessario, cioè solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Poiché il trattamento con pramipexolo inibisce la secrezione di prolattina nell'uomo, si può verificare un'inibizione della lattazione. Nelle donne non sono stati effettuati studi sull'escrezione di pramipexolo nel latte materno. Nei ratti la concentrazione di principio attivo nel latte, valutata mediante radiomarcatura, è maggiore rispetto a quella ematica.

Non essendo disponibili dati clinici, Pramipexolo Pfizer non deve essere somministrato durante l'allattamento al seno. Tuttavia, se la sua somministrazione è inevitabile, l'allattamento deve essere interrotto.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi sull'effetto sulla fertilità umana. In studi su animali, il pramipexolo ha influenzato il ciclo estrale e ridotto la fertilità nelle femmine, come previsto per un agonista della dopamina. Tuttavia tali 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

Pramipexolo Pfizer può avere una grande influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

Possano verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con Pramipexolo Pfizer, che presentano sonnolenza e/o episodi di sonno ad esordio improvviso, devono essere informati di non guidare e di non intraprendere attività in cui un insufficiente stato di vigilanza potrebbe porre loro o altri a rischio di gravi incidenti o di morte (es. macchine in funzione) fino a quando la ricorrenza di tali episodi e la sonnolenza siano scomparse (vedere 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 Pfizer: sogni anomali, amnesia, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni, come impulso incontrollato ad alimentarsi, shopping compulsivo, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico; insufficienza cardiaca, confusione, stipsi, delirio, vertigini, discinesia, dispnea, senso di affaticamento, allucinazioni, cefalea, singhiozzo, ipercinesia, iperfagia, ipotensione, insonnia, alterazioni della libido, nausea, paranoia, edema periferico, polmonite, prurito, rash ed altre reazioni di ipersensibilità; irrequietezza, sonnolenza, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope, alterazioni della vista incluse diplopia, vista offuscata e acutezza visiva ridotta, vomito, perdita di peso con calo d'appetito, aumento di peso.

Sulla base dell'analisi dei dati accorpati degli studi clinici condotti 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 durante gli 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 sono state riportate significativamente più spesso nei pazienti trattati con pramipexolo che in quelli trattati con placebo, o laddove la reazione sia stata ritenuta clinicamente rilevante. La maggior parte delle reazioni avverse 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 delle classi organo-sistemiche, le reazioni avverse sono elencate in base alla frequenza (numero di pazienti che possano manifestare la reazione), in riferimento alle seguenti categorie: 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, reazioni avverse più comuni

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

Tabella 1: Malattia di Parkinson

Classificazione per sistemi e organi	Reazione Avversa
--------------------------------------	------------------

Infezioni ed infestazioni	
Non comune	Polmonite
Disturbi psichiatrici	
Comune	Sogni anomali, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni, confusione, allucinazioni, insonnia
Non comune	Impulso incontrollato ad alimentarsi ¹ , shopping compulsivo, delirio, iperfagia ¹ , ipersessualità, alterazioni della libido, paranoia, gioco d'azzardo patologico, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Vertigini, discinesia, sonnolenza
Comune	Cefalea
Non comune	Amnesia, ipercinesia, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope
Patologie dell'occhio	
Comune	Alterazioni della vista inclusa diplopia, vista offuscata e acutezza visiva ridotta
Patologie cardiache	
Non comune	Insufficienza cardiaca ¹
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, rash
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Senso di affaticamento, edema periferico
Esami diagnostici	
Comune	Perdita di peso con calo d'appetito
Non comune	Aumento di peso

¹ Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con una certezza del 95%, la categoria di frequenza non è superiore a non comune, ma potrebbe essere inferiore. Non è possibile una stima precisa della frequenza poiché l'effetto indesiderato non ricorreva nel database degli studi clinici sui 2762 pazienti con malattia di Parkinson trattati con pramipexolo.

Sindrome delle Gambe senza Riposo, reazioni avverse più comuni

Le più comuni reazioni avverse ($\geq 5\%$) segnalate nei pazienti con Sindrome delle Gambe senza Riposo trattati con pramipexolo sono state nausea, cefalea, vertigini e senso di affaticamento. Nausea e senso di affaticamento sono stati riportati più spesso in pazienti di sesso femminile trattati con pramipexolo (20,8% e 10,5%, rispettivamente) se paragonati agli uomini (6,7% and 7,3% rispettivamente).

Tabella 2: Sindrome delle Gambe senza Riposo

Classificazione per sistemi e organi	Reazione Avversa
--------------------------------------	------------------

Agenzia Italiana del Farmaco

Infezioni ed infestazioni	
Non comune	Polmonite ¹
Disturbi psichiatrici	
Comune	Sogni anomali, insonnia
Non comune	Sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni come impulso incontrollato ad alimentarsi, shopping compulsivo, ipersessualità e gioco d'azzardo patologico ¹ ; confusione, delirio ¹ , allucinazioni, iperfagia ¹ alterazioni della libido, paranoia ¹ , irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Vertigini, cefalea, sonnolenza
Non comune	Amnesia ¹ , discinesia, ipercinesia ¹ , episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope
Patologie dell'occhio	
Non comune	Alterazioni della vista inclusa diplopia, vista offuscata e acuità visiva ridotta
Patologie cardiache	
Non comune	Insufficienza cardiaca ¹
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, rash
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Senso di affaticamento
Non comune	Edema periferico
Esami diagnostici	
Non comune	Perdita di peso con calo d'appetito, aumento di peso

¹ Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con una certezza del 95%, la categoria di frequenza non è superiore a non comune, ma potrebbe essere inferiore. Non è possibile una stima precisa della frequenza poiché l'effetto indesiderato non ricorre nel database degli studi clinici sui 1395 pazienti con la Sindrome delle Gambe senza Riposo trattati con pramipexolo.

Sonnolenza

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

Alterazioni della libido

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

Disturbi del controllo degli impulsi e comportamenti compulsivi

I pazienti con malattia di Parkinson trattati con agonisti della dopamina, incluso pramipexolo soprattutto ad alti dosaggi, hanno mostrato segni di gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità, effetti generalmente reversibili con la riduzione della dose o la sospensione del trattamento (vedere anche il paragrafo 4.4).

In uno studio trasversale, di screening retrospettivo e caso-controllato effettuato su 3.090 pazienti con malattia di Parkinson, il 13,6% di tutti i pazienti che hanno ricevuto un trattamento dopaminergico e non-dopaminergico hanno manifestato sintomi di disturbo del controllo degli impulsi durante i 6 mesi precedenti. Le manifestazioni osservate includono gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, impulso incontrollato ad alimentarsi, dipendenza sessuale (ipersessualità). Possibili fattori di rischio indipendenti per i disturbi del controllo degli impulsi includevano trattamenti dopaminergici e dosi più elevate di trattamento dopaminergico, età più giovane (≤ 65 anni), non essere sposati e familiarità riferita dal paziente di dipendenza da gioco d'azzardo.

Insufficienza cardiaca

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing, è stata segnalata insufficienza cardiaca in pazienti trattati con pramipexolo. In uno studio farmacoepidemiologico l'uso di pramipexolo è stato associato con un aumento del 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).

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza diretta di sovradosaggio; comunque le reazioni avverse 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: farmaci anti-Parkinson, 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 D2 della dopamina, rispetto alla quale ha affinità preferenziale per i recettori D3; è dotato di attività intrinseca completa.

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

Il meccanismo di azione del pramipexolo nel trattamento della Sindrome delle Gambe senza Riposo non è noto.

L'evidenza neurofarmacologica suggerisce 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 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, è stato osservato un aumento della pressione arteriosa e del battito cardiaco. Tale effetto non è stato riscontrato negli studi condotti su 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 trattati con pramipexolo con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e V di Hoehn e Yahr. Di questi, circa 1.000 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. Questo 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 trattato con 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.

L'Agenzia Europea del Farmaco 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).

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.

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 migliorato 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 $p < 0,0001$). I tassi di responder CGI-I (migliorati, molto migliorati) erano 51,2% e 72,0% per il placebo e per pramipexolo rispettivamente (differenza 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$). L'efficacia era già stata osservata con 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno dopo la prima settimana di trattamento.

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

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

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

Studi clinici 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 riguardo sia 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

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è rapidamente e completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90% e le concentrazioni plasmatiche massime si verificano tra 1 e 3 ore. L'assunzione concomitante di cibo non riduceva l'entità dell'assorbimento di pramipexolo ma ne riduceva la velocità.

Il pramipexolo mostra una cinetica lineare e una bassa variabilità dei livelli plasmatici tra pazienti. 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% della dose del farmaco ¹⁴C-marcato viene escreto attraverso i reni, mentre il 2% è rinvenuto nelle feci. La clearance totale del pramipexolo è di circa 500 ml/min e la clearance renale è di circa 400 ml/min. L'emivita di eliminazione (t_{1/2}) varia da 8 ore nel giovane a 12 ore nell'anziano.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

Il pramipexolo non è risultato genotossico. In uno studio di carcinogenesi, i ratti maschi hanno sviluppato iperplasia e adenomi delle cellule di Leydig, attribuibili all'effetto inibitorio 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 nei ratti albi. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nei ratti dotati 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
Silice colloidale anidra
Povidone K 30
Povidone K 90
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Pramipexolo Pfizer compresse è disponibile in confezioni con blister di poliamide/foglio di alluminio/PVC-foglio di alluminio.

Confezioni:

Blister:

0,088 mg: 10, 30, 56, 60, 98 e 100 compresse

0,18 mg, 0,35 mg e 0,70 mg: 10, 30 e 100 compresse

1,1 mg: 30 e 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

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71

04100 Latina

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

AIC n. 041096013/M - "0,088 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096025/M - "0,088 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096037/M - "0,088 mg compresse" 56 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096049/M - "0,088 mg compresse" 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096052/M - "0,088 mg compresse" 98 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096064/M - "0,088 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096076/M - "0,18 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096088/M - "0,18 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096090/M - "0,18 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096102/M - "0,35 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096114/M - "0,35 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096126/M - "0,35 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096138/M - "0,7 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096140/M - "0,7 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096153/M - "0,7 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096165/M - "1,1 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041096177/M - "1,1 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03/04/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

04/2013