

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pramipexolo Sandoz GmbH 0,18 mg compresse
Pramipexolo Sandoz GmbH 0,7 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pramipexolo Sandoz GmbH 0,18 mg
Ogni compressa contiene 0,25 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato (equivalenti a 0,18 mg di pramipexolo).
Pramipexolo Sandoz GmbH 0,7 mg
Ogni compressa contiene 1 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato (equivalenti a 0,7 mg di pramipexolo).

Nota bene:

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

Dosaggio (mg base)	Aspetto
0,18	Compresse bianche, oblunghe, con impresso P9AL 0.18 e una linea di frattura stretta da un lato e larga sul lato opposto. Le compresse possono essere divise in due dosi uguali
0,7	Compresse bianche, rotonde, con impresso P9AL 0.7 e una linea di frattura stretta da un lato e larga sul lato opposto. Le compresse possono essere divise in due dosi uguali

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pramipexolo Sandoz GmbH è indicato negli adulti per il 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 e insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off").

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Per posologie non attuabili con i dosaggi disponibili di Pramipexolo Sandoz GmbH si possono utilizzare altri medicinali analoghi a base di pramipexolo per i quali sono autorizzati i dosaggi richiesti.

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

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

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

Comunque, si rende noto che a dosi superiori a 1,5 mg/die (di sale) i casi di sonnolenza sono più frequenti (vedere il paragrafo 4.8).

Trattamento di mantenimento

La dose individuale di pramipexolo deve essere compresa tra 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Negli studi clinici, durante l'incremento della dose, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da un dosaggio di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche del dosaggio devono essere effettuate tenendo conto della risposta clinica e dell'incidenza delle reazioni avverse. Negli studi clinici il 5% circa dei pazienti è stato trattato con dosaggi inferiori a 1,1 mg di base (1,5 mg di sale). Nella malattia di Parkinson in stadio avanzato, dosi giornaliere di pramipexolo superiori a 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) possono essere efficaci nei 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 di pramipexolo sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento

La brusca interruzione della terapia dopaminergica può provocare lo sviluppo di una sindrome neurolettica maligna. Pramipexolo deve essere diminuito gradualmente in quantità di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno, fino a ridurre la dose giornaliera a 0,54 mg di base (0,75 mg di sale). In seguito 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. Per l'inizio della terapia si suggerisce il seguente schema posologico:

I pazienti con clearance della creatinina superiore a 50 ml/min non richiedono una riduzione della dose giornaliera o della frequenza di somministrazione.

In pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min la dose iniziale giornaliera di pramipexolo va suddivisa in due somministrazioni, iniziando da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) due volte al giorno (0,176 mg di base/0,25 mg di sale al giorno). Non deve essere superata la dose massima giornaliera di 1,57 mg di base (2,25 mg di sale.)

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

Se durante la terapia di mantenimento la funzionalità renale diminuisce, la dose giornaliera di pramipexolo 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 deve essere ridotta del 30%. La dose giornaliera deve 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 alcuna diminuzione della dose, poiché il 90% circa del principio attivo assorbito viene escreto tramite i reni. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di pramipexolo.

Popolazione pediatrica

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

Sindrome delle Gambe senza Riposo

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

Tabella di dosaggio di pramipexolo

Fase di titolazione	Dose giornaliera serale (mg di base)	Dose giornaliera serale (mg di sale)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* se necessaria		

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 può essere sospesa senza riduzione graduale. In uno studio 26 settimane, controllato verso placebo, dopo brusca interruzione del trattamento, è stato riscontrato un effetto rebound (peggioramento della gravità dei sintomi della Sindrome delle Gambe senza Riposo rispetto al basale) nel 10% dei pazienti (14 su 135). Questo effetto è risultato simile per tutte le dosi.

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 non è stato studiato in pazienti sottoposti ad emodialisi od in pazienti con grave compromissione renale.

Pazienti con compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

A causa della mancanza di dati di sicurezza ed efficacia, l'uso di pramipexolo non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni.

Sindrome di Tourette

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere 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 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 effetto indesiderato noto del trattamento con agonisti della dopamina e levodopa è l'insorgenza di allucinazioni. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni (in prevalenza visive).

Discinesia

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

Distonia

La distonia assiale, inclusi torcicollo anteriore, camptocormia e pleurotono (sindrome di Pisa), è stata occasionalmente riportata in pazienti con morbo di Parkinson a seguito dell'inizio o dell'aumento progressivo della dose di pramipexolo. Malgrado la distonia possa essere un sintomo del morbo di Parkinson, i sintomi in questi pazienti sono migliorati dopo la riduzione o l'interruzione di pramipexolo. In caso di distonia, è necessario rivedere la terapia farmacologica dopaminergica e considerare un aggiustamento della dose di pramipexolo.

Esordio improvviso di episodi di sonno e sonnolenza

Pramipexolo può provocare sonnolenza e ad episodi di sonno ad esordio improvviso, in particolare nei pazienti con malattia di Parkinson. In casi non comuni è stato riportato sonno ad esordio improvviso durante le attività diurne, talvolta senza preavviso o segni premonitori. I pazienti in trattamento con Pramipexolo Sandoz GmbH devono essere informati di questo effetto e avvertiti di prestare cautela durante la guida di autoveicoli 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. Potrebbe inoltre essere considerata una riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti additivi, è necessario raccomandare attenzione quando i pazienti assumono altri 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 monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi se ne prende cura devono essere avvertiti che in pazienti trattati con dopamino agonisti, incluso pramipexolo, possono manifestarsi sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi inclusi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata ed alimentazione compulsiva. Se tali sintomi si sviluppano, devono essere prese in considerazione la riduzione della dose/sospensione graduale.

Mania e delirium

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per verificare lo sviluppo di mania e delirium. I pazienti e chi li accudisce devono essere consapevoli che mania e delirium possono manifestarsi in pazienti trattati con pramipexolo. Se tali sintomi si sviluppano, devono essere prese in considerazione la riduzione della dose/sospensione graduale.

Pazienti con disturbi psicotici

I 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 pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

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).

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 necessario prestare particolare attenzione. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento, a causa del generale rischio di ipotensione posturale associato alla terapia dopaminergica.

Sindrome neurolettica maligna

In seguito alla brusca interruzione della terapia dopaminergica, sono stati riportati sintomi da sindrome neurolettica maligna (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. Il fenomeno del peggioramento (augmentation) è stato studiato specificamente in uno studio clinico controllato della durata di 26 settimane. Il peggioramento (augmentation) è stato osservato nel 11,8% dei pazienti in terapia con pramipexolo (N = 152) e nel 9,4% dei pazienti in terapia con placebo (N = 149). L'analisi Kaplan-Meier che valuta il tempo necessario per la comparsa del peggioramento (augmentation) non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi di trattamento, 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. 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, la chinina, e la procainamide, possono interagire con il pramipexolo determinandone una diminuzione della clearance. Quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente a pramipexolo si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

Associazione con levodopa

Quando pramipexolo 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.

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

Medicinali antipsicotici

La co-somministrazione di medicinali antipsicotici con il pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4) per esempio se possono essere attesi effetti antagonistici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati studiati nella donna gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3). Pramipexolo Sandoz GmbH non deve essere utilizzato durante la gravidanza tranne che sia chiaramente necessario, cioè solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Poiché il trattamento con pramipexolo inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare un'inibizione della lattazione.

Nella donna non sono stati effettuati studi sull'escrezione di pramipexolo nel latte materno. Nel ratto la concentrazione di principio attivo, valutata mediante radiomarcatura, nel latte è maggiore rispetto a quella ematica. Non essendo disponibili dati clinici, pramipexolo 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 nell'uomo. In studi su animali, pramipexolo ha alterato i cicli estrali e ridotto la fertilità nelle femmine come atteso per un agonista della dopamina. Tuttavia, questi studi non hanno evidenziato effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità maschile.

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

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

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con Pramipexolo Sandoz GmbH 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 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 sale al giorno (vedere paragrafo 4.2). Una reazione avversa al farmaco più frequente in associazione a levodopa è stata discinesia. L'ipotensione può verificarsi all'inizio del trattamento, specialmente se pramipexolo è titolato troppo velocemente.

Tabella 1: Malattia di Parkinson

Classificazione per Sistemi e Organi	Reazioni Avverse al Farmaco
Infezioni ed infestazioni	

Non comune	polmonite
Patologie endocrine	
Non comune	inappropriata secrezione di ormone antidiuretico ¹
Disturbi psichiatrici	
Comune	sogni anomali, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni; stato confusionale, allucinazioni, insonnia
Non comune	alimentazione incontrollata ¹ , shopping compulsivo, delirio, iperfagia ¹ , 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	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
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 accompagnato da calo di appetito
Non comune	aumento di peso

¹ Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con la certezza del 95%, la categoria frequenza non è maggiore di "non comune", ma potrebbe essere inferiore. Una stima precisa della frequenza non è possibile in quanto l'effetto indesiderato non si è verificato in un database degli studi clinici su 2.762 pazienti con malattia di Parkinson trattati con pramipexolo.

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
Infezioni ed infestazioni	
Non comune	Polmonite ¹
Patologie endocrine	
Non comune	inappropriata secrezione di ormone antidiuretico ¹
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 ¹ ; stato confusionale, delirio ¹ , allucinazioni, iperfagia ¹ , disturbi della libido, paranoia ¹ , irrequietezza, mania ¹ , delirium ¹
Patologie del sistema nervoso	
Comune	capogiri, 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 acutezza 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
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 accompagnato da calo di appetito, aumento di peso

¹ *Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con la certezza del 95%, la categoria frequenza non è maggiore di "non comune", ma potrebbe essere inferiore. Una stima precisa della frequenza non è possibile in quanto l'effetto indesiderato non si è verificato in un database degli studi clinici su 1.395 pazienti con la Sindrome delle Gambe senza Riposo trattati con pramipexolo.*

Sonnolenza

Il 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

Il 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, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata ed alimentazione compulsiva possono verificarsi in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso pramipexolo (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio trasversale, di screening retrospettivo e caso controllo effettuato su 3.090 pazienti con 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 (≤ 65 anni), il non essere sposati e familiarità riferita dal paziente con il gioco d'azzardo patologico.

Insufficienza cardiaca

Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing è stata riportata insufficienza cardiaca in pazienti trattati con pramipexolo. In uno studio farmacoepidemiologico l'uso di pramipexolo è stato associato ad un aumentato rischio di insufficienza cardiaca rispetto al non-uso di pramipexolo (rapporto di rischio osservato pari a 1,86; 95% CI, 1,21-2,85).

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).

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/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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, quindi: nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto prestabilito in caso di sovradosaggio da agonista dopaminergico. Se sono presenti i segni di una stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere impiegato un agente neurolettico. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, somministrazione di liquidi per via endovenosa, somministrazione di carbone attivo e monitoraggio elettrocardiografico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci anti-Parkinson, agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC05

Meccanismo d'azione

Il pramipexolo è un agonista della dopamina che si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D₂ della dopamina, nella 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.

Effetti farmacodinamici

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina.

In uno studio clinico condotto su volontari sani, in cui pramipexolo compresse a rilascio prolungato era stato titolato più velocemente di quanto raccomandato (ogni 3 giorni) fino a 3,15 mg di pramipexolo base (4,5 mg di sale) al giorno, era stato osservato un aumento della pressione arteriosa e del battito cardiaco. Tale effetto non era stato riscontrato negli studi condotti sui pazienti.

Efficacia e sicurezza clinica 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 agli stadi più avanzati 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 devono essere presi in considerazione quando si inizia un trattamento con pramipexolo nei pazienti con malattia di Parkinson.

Popolazione pediatrica

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

Efficacia e sicurezza clinica nella Sindrome delle Gambe senza Riposo

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

I parametri primari per valutare l'efficacia dei risultati sono stati la variazione media dal valore basale nella scala di misurazione della Sindrome delle Gambe senza Riposo (RLS) e l'Impressione-Miglioramento Clinico globale (CGI-I). 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 $p < 0,0001$). I tassi di responder CGI-I (migliorati, molto migliorati) erano rispettivamente 51,2% e 72,0% per il placebo e per pramipexolo (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 il pramipexolo ha ridotto in modo significativo il numero di movimenti periodici degli arti durante il tempo di permanenza nel letto.

L'efficacia a lungo termine di pramipexolo è stata valutata in uno studio clinico controllato verso placebo. Dopo 26 settimane di trattamento, c'è stata una riduzione media aggiustata del punteggio totale della scala IRLS di 13,7 e 11,1 punti rispettivamente nel gruppo pramipexolo e nel gruppo placebo, con una differenza media statisticamente significativa ($p = 0,008$) pari a -2,6. I tassi di responder alla scala CGI-I (migliorati, molto migliorati) erano 50,3% (80/159) per il placebo e

68,5% (111/162) per pramipexolo ($p = 0,001$), che corrispondono ad un numero necessario da trattare (NNT) di 6 pazienti (95% CI: 3,5, 13,4).

Popolazione pediatrica

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

Efficacia e sicurezza clinica nella Sindrome di Tourette

L'efficacia di pramipexolo (0,0625-0,5 mg/die) in pazienti pediatriche di età compresa tra 6-17 anni con Sindrome di Tourette è stata valutata in uno studio della durata di 6 settimane, in doppio cieco, randomizzato, a dose flessibile, controllato verso placebo. Un totale di 63 pazienti sono stati randomizzati (43 trattati con pramipexolo, 20 con placebo). L'endpoint primario era la variazione rispetto al valore basale del Total Tic Score (TTS) misurato in accordo al Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Nessuna differenza è stata osservata per pramipexolo rispetto a placebo sia per l'endpoint primario sia per qualsiasi endpoint secondario 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 che si verificano in almeno il 5 % dei pazienti appartenenti al gruppo pramipexolo e che risultano più comuni nei pazienti trattati con pramipexolo rispetto ai 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 %), disturbi del sonno (7,0 %, placebo 0,0 %), dispnea (7,0 %, placebo 0,0 %) e infezione del tratto respiratorio superiore (7,0 %, placebo 5,0 %). Altri eventi avversi significativi che hanno portato alla sospensione del trattamento in studio per i pazienti che ricevevano pramipexolo sono stati stato confusionale, disturbi del linguaggio e condizione aggravata (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è rapidamente e completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90% e la concentrazione plasmatica massima si verifica tra 1 e 3 ore. L'assunzione concomitante 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 ¹⁴C-marcato viene escreto attraverso i reni,

mentre meno del 2% si rinviene nelle feci. La clearance totale del pramipexolo è di circa 500 ml/min e la clearance renale è di circa 400 ml/min. L'emivita ($t_{1/2}$) di eliminazione 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 pramipexolo.

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.

Un ritardo dello sviluppo sessuale (ovvero, della separazione del prepuzio e dell'apertura della vagina) è stato osservato nei ratti. La rilevanza per l'uomo di questi dati non è nota.

Il pramipexolo non è risultato genotossico. In uno studio di carcinogenesi, i ratti maschi hanno sviluppato iperplasia e adenomi delle cellule di Leydig, attribuibili all'effetto inibitorio del pramipexolo sulla secrezione di prolattina. Queste osservazioni non sono rilevanti per l'impiego clinico nell'uomo. Lo stesso studio ha dimostrato che, a dosi di 2 mg/kg (di sale) o più elevate, il pramipexolo causa degenerazione retinica nel ratto albino. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nel ratto dotato dei normali pigmenti né in uno studio di cancerogenesi a 2 anni nel topo albino e in tutte le altre specie studiate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo
Amido di mais pre-gelatinizzato
Silice colloidale anidra
Povidone K29/32
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio/alluminio contenenti 30 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

Sandoz GmbH – Biochemiestrasse 10 – 6250 Kundl (Austria)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

“0,18 mg compresse” 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 040474013

“0,18 mg compresse” 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 040474025

“0,7 mg compresse” 30 compresse in blister AL/AL AIC n. 040474037

“0,7 mg compresse” 100 compresse in blister AL/AL AIC n. 040474049

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26/01/2012

Data del rinnovo più recente: 16/12/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO