

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oprymea 0,088 mg compresse
Oprymea 0,18 mg compresse
Oprymea 0,35 mg compresse
Oprymea 0,7 mg compresse
Oprymea 1,1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Oprymea 0,088 mg compresse

Ogni compressa contiene 0,088 mg di pramipexolo (come 0,125 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Oprymea 0,18 mg compresse

Ogni compressa contiene 0,18 mg di pramipexolo (come 0,25 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Oprymea 0,35 mg compresse

Ogni compressa contiene 0,35 mg di pramipexolo (come 0,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Oprymea 0,7 mg compresse

Ogni compressa contiene 0,7 mg di pramipexolo (come 1 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Oprymea 1,1 mg compresse

Ogni compressa contiene 1,1 mg di pramipexolo (come 1,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Nota:

Le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono al sale, quindi le dosi saranno espresse sia in termini di pramipexolo base che di pramipexolo sale (tra parentesi).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa

Oprymea 0,088 mg compresse

Bianca, rotonda, con i bordi smussati e con impresso "P6" su un lato.

Oprymea 0,18 mg compresse

Bianca, ovale, con i bordi smussati, entrambi i lati incisi, con impresso "P7" su entrambe le metà di una superficie. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Oprymea 0,35 mg compresse

Bianca, ovale, con i bordi smussati, entrambi i lati incisi, con impresso "P8" su entrambe le metà di una superficie. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Oprymea 0,7 mg compresse

Bianca, rotonda, con i bordi smussati, entrambi i lati incisi, con impresso "P9" su entrambe le metà di una superficie. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Oprymea 1,1 mg compresse

Bianca, rotonda, con i bordi smussati, entrambi i lati incisi. La compressa può essere divisa in due dosi

uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Oprymea è indicato negli adulti nel trattamento sintomatologico della malattia di Parkinson idiopatica, da solo (senza levodopa) o in associazione con levodopa, cioè nel corso della malattia, in fase avanzata quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo ed insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off").

Oprymea 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 di base (0,75 mg di sale) (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Malattia di Parkinson

Il dosaggio giornaliero è somministrato 3 volte al giorno in dosi uguali.

Trattamento iniziale

I dosaggi devono essere aumentati 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 il dosaggio fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purché non compaiano effetti indesiderati gravi.

Schema Posologico Ascendente di Oprymea				
Settimana	Posologia (mg di base)	Totale dose giornaliera (mg di base)	Posologia (mg di sale)	Totale dose giornaliera (mg di sale)
1	3 x 0,088	0,264	3x0,125	0,375
2	3x0,18	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 (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 i casi di sonnolenza sono più frequenti a dosi superiori a 1,5 mg/die (di sale) (vedere paragrafo 4.8).

Trattamento di mantenimento

La dose individuale di mantenimento deve essere compresa tra 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. In tre studi clinici su pazienti durante l'incremento della dose, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da una dose di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche della dose 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 dosi inferiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale). Nella malattia di Parkinson in fase avanzata dosi giornalieri superiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale) possono essere efficaci in pazienti dove si desidera attuare una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda, in base alla risposta individuale dei pazienti, di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento della dose di Oprymea, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento

L'interruzione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome maligna da neurolettici o di una sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici. 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 riduca 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). La sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici può comparire anche durante la diminuzione graduale e potrebbe essere necessario un aumento temporaneo della dose prima di riprendere la diminuzione (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. Per iniziare la 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 giornaliera iniziale di Oprymeia 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 minore di 20 ml/min Oprymeia deve essere somministrato in dose unica giornaliera partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno. Non deve essere superata la dose massima giornaliera di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale).

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, ridurre la dose giornaliera di Oprymeia della stessa percentuale della diminuzione della clearance della creatinina; per esempio se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, ridurre la dose giornaliera di Oprymeia del 30%. La dose giornaliera può essere somministrata in due volte se la clearance della creatinina è compresa tra 20 e 50 ml/min, e in dose unica giornaliera se la clearance della creatinina è minore di 20 ml/min.

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. Comunque, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di Oprymeia.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Oprymeia nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non vi è un uso specifico di Oprymeia nella popolazione pediatrica per l'indicazione della malattia di Parkinson.

Sindrome delle Gambe senza Riposo

La dose iniziale raccomandata di Oprymeia 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 riportata).

Tabella di dosaggio di Oprymeia		
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 Oprymeia può essere sospesa senza graduale riduzione. In uno studio controllato verso placebo della durata di 26 settimane, dopo brusca interruzione del trattamento, è stato riscontrato un effetto rebound (peggioramento della gravità dei sintomi RLS in confronto a baseline) nel 10% dei pazienti (14 su 135). Tale effetto è stato simile per tutte le dosi.

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

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Sindrome di Tourette

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere somministrate per via orale, deglutite con acqua, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando Oprymeia viene prescritto a pazienti, affetti da malattia di Parkinson, con compromissione renale, 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 Oprymeia si può verificare discinesia. Se ciò dovesse avvenire 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 malattia di Parkinson a seguito dell'inizio o dell'aumento progressivo della dose di pramipexolo. Malgrado la distonia possa essere un sintomo della malattia di Parkinson, i sintomi in questi pazienti sono migliorati dopo la riduzione o l'interruzione di pramipexolo. In caso di distonia, è necessario rivedere la terapia farmacologica dopaminergica e considerare un aggiustamento della dose di pramipexolo.

Esordio improvviso di episodi di sonno e sonnolenza

Il pramipexolo può provocare sonnolenza ed episodi di sonno ad insorgenza improvvisa, particolarmente in pazienti con malattia di Parkinson. In casi non comuni, è stato riportato sonno ad esordio improvviso durante le attività diurne, talvolta senza avviso o segni premonitori. I pazienti in trattamento con Oprymea devono essere informati di questo e avvertiti di prestare attenzione durante la guida di autoveicoli o durante l'utilizzo di macchine in funzione. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno ad esordio improvviso, devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari durante il trattamento con Oprymea. Inoltre, potrebbe essere considerata una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia. Occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo, causa di possibili effetti additivi (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 Oprymea 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 si sviluppano tali sintomi, devono essere prese in considerazione riduzione della dose / sospensione graduale.

Mania e delirio

I pazienti devono essere regolarmente controllati per verificare lo sviluppo di mania e delirio. I pazienti e chiunque li accudisca devono essere consapevoli che mania e delirio possono manifestarsi nei pazienti trattati con pramipexolo. Se si sviluppano tali sintomi, la riduzione della dose/sospensione graduale deve essere presa in considerazione.

Pazienti con disturbi psicotici

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

La somministrazione concomitante di medicinali antipsicotici e di 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 interruzione brusca della terapia dopaminergica, sono stati riportati sintomi da sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici (DAWS)

Con l'uso di agonisti dopaminergici, tra cui pramipexolo, è stata riportata DAWS (vedere paragrafo 4.8). Per interrompere il trattamento nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, il

pramipexolo deve essere diminuito gradualmente (vedere paragrafo 4.2). Dati limitati suggeriscono che i pazienti con disturbi del controllo degli impulsi e quelli che ricevono dosi giornaliere elevate e/o dosi cumulative elevate di agonisti dopaminergici potrebbero presentare un rischio maggiore di sviluppare la DAWS. I sintomi di astinenza possono includere apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore e non rispondono a levodopa. Prima di ridurre la dose e interrompere il pramipexolo, i pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi di astinenza. I pazienti devono essere strettamente monitorati durante la riduzione della dose e l'interruzione della terapia. Nel caso in cui i sintomi di astinenza siano gravi e/o persistenti, si può prendere in considerazione la risomministrazione temporanea di pramipexolo alla dose efficace più bassa.

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 specificatamente in uno studio clinico controllato della durata di 26 settimane. Il peggioramento (augmentation) è stato osservato nell'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 evidenziato differenze significative tra i due gruppi di trattamento, pramipexolo e placebo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 delle proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione. Poiché gli anticolinergici sono eliminati principalmente per biotrasformazione, la possibilità di interazione è limitata, anche se un'interazione con anticolinergici non è stata studiata. Non c'è interazione farmacocinetica con selegilina e levodopa.

Inibitori/competitori della eliminazione renale attiva

La cimetidina ha determinato una riduzione nella clearance renale del pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei tubuli renali. Pertanto, i medicinali che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, quali 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 si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

Quando Oprymea 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 Oprymea.

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) se per esempio 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 dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Oprymea 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 il 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, è maggiore nel latte rispetto a quella ematica. Non essendo disponibili dati clinici, Oprymea non deve essere somministrato durante l'allattamento. Comunque, se la sua somministrazione è necessaria, l'allattamento deve essere interrotto.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sugli effetti di pramipexolo sulla fertilità nell'uomo. Negli studi sugli animali il 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 diretti o indiretti dannosi sulla fertilità maschile.

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

Oprymea compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con Oprymea che presentano sonnolenza e/o episodi di sonno ad insorgenza improvvisa, 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 accorpati degli studi verso placebo, comprendenti un totale di 1923 pazienti trattati con OPRYMEA e 1354 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 delle classi organo sistemiche, le reazioni avverse sono elencate per frequenza (numero di pazienti che si prevede manifestino la reazione), utilizzando i seguenti valori: (molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Malattia di Parkinson, reazioni avverse più comuni

Le più comuni reazioni avverse al farmaco ($\geq 5\%$) riportate 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 al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni avverse al farmaco più frequenti in associazione a levodopa sono state discinesie.

L'ipotensione può verificarsi all'inizio del trattamento, specialmente se il pramipexolo è titolato troppo velocemente.

Tabella 1: Malattia di Parkinson

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota
Infezioni e infestazioni			polmonite		

Patologie endocrine			inappropriata secrezione di ormone antidiuretico ¹		
Disturbi psichiatrici		insonnia allucinazioni sogni anomali stato confusionale sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni	shopping compulsivo gioco d'azzardo patologico irrequietezza ipersessualità delirio disturbi della libido paranoia delirium alimentazione incontrollata ¹ iperfagia ¹	mania	
Patologie del sistema nervoso	sonnolenza capogiri discinesia	cefalea	episodi di sonno ad esordio improvviso amnesia ipercinesia sincope		
Patologie dell'occhio		alterazioni della vista inclusa diplopia, visione offuscata acutezza visiva ridotta			
Patologie cardiache			insufficienza cardiaca ¹		
Patologie vascolari		ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dispnea singhiozzo		
Patologie gastrointestinali	nausea	stipsi vomito			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			ipersensibilità prurito rash		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		senso di affaticamento edema periferico			Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici accompagnata da apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore.

Esami diagnostici		calo di peso accompagnato da calo di appetito	aumento di peso		
-------------------	--	---	-----------------	--	--

¹Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing, Con una certezza del 95%, la classe di frequenza non è maggiore di non comune, ma potrebbe essere inferiore. Non è possibile effettuare una stima precisa della frequenza poiché l'effetto indesiderato non si è verificato nel database di studi clinici di 2.762 pazienti con la malattia di Parkinson trattati con pramipexolo.

Sindrome delle Gambe senza Riposo, reazioni avverse più comuni

Le più comuni reazioni avverse al farmaco ($\geq 5\%$) riportate 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 (20,8% e 10,5%, rispettivamente) se paragonate con gli uomini (6,7% and 7,3% rispettivamente).

Tabella 2: Sindrome delle Gambe senza Riposo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Non nota
Infezioni e infestazioni			polmonite ¹	
Patologie endocrine			inappropriata secrezione di ormone antidiuretico ¹	
Disturbi psichiatrici		insonnia sogni anomali	irrequietezza stato confusionale allucinazioni disturbi della libido delirio ¹ iperfagia ¹ paranoia ¹ mania ¹ delirium ¹ sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni ¹ (ad esempio, shopping compulsivo, gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, alimentazione incontrollata)	
Patologie del sistema nervoso		cefalea capogiri, sonnolenza	episodi di sonno ad esordio improvviso sincope discinesia amnesia ¹ ipercinesia ¹	
Patologie dell'occhio			alterazioni della vista inclusa acutezza visiva ridotta diplopia visione offuscata	
Patologie cardiache			insufficienza cardiaca ¹	

Patologie vascolari			ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dispnea singhiozzo	
Patologie gastrointestinali	nausea	stipsi vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			ipersensibilità prurito rash	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		senso di affaticamento	edema periferico	Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici accompagnata da apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore
Esami diagnostici			calo di peso accompagnato da calo di appetito aumento di peso	

¹Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con una certezza del 95%, la classe di frequenza non è maggiore di non comune, ma potrebbe essere inferiore. Non è possibile effettuare una stima precisa della frequenza poiché l'effetto indesiderato non si è verificato nel database di studi clinici di 1.395 pazienti con Sindrome delle Gambe senza Riposo trattati con pramipexolo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sonnolenza

Il pramipexolo è associato a sonnolenza (8,6%) ed è stato associato non comunemente a sonnolenza eccessiva diurna e ad episodi di sonno ad esordio improvviso (0,1%). Vedere anche paragrafo 4.4.

Alterazioni della libido

Il pramipexolo può essere associato 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 manifestarsi in pazienti trattati con dopamino agonisti, incluso Orymea (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio trasversale, di screening retrospettivo e caso controllo effettuato su 3090 pazienti con malattia di Parkinson, il 13,6% di tutti i pazienti trattati con dopaminergici o non-dopaminergici manifestava sintomi di disturbo del controllo degli impulsi durante i sei mesi passati. Le manifestazioni osservate includevano gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e comportamento sessuale compulsivo (ipersessualità). Possibili fattori di rischio indipendenti per i disturbi del controllo degli impulsi includevano trattamenti dopaminergici e dosi più elevate di trattamento dopaminergico, età inferiore (≤ 65 anni), il non essere sposati e familiarità riferita dal paziente con il gioco d'azzardo patologico.

Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici

Gli effetti indesiderati non motori possono manifestarsi quando si diminuisce il dosaggio o si interrompono gli agonisti dopaminergici, compreso il pramipexolo. I sintomi comprendono apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza di un forte sovradosaggio. Le reazioni avverse più 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 e si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D₂ della dopamina, nella quale ha affinità preferenziale per i recettori D₃; ed è dotato di attività intrinseca completa.

Il pramipexolo allevia i deficit motori parkinsoniani stimolando i recettori della dopamina nel corpo striato. Studi sugli animali 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.

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica nella malattia di Parkinson

Il pramipexolo, nei pazienti allevia i segni e i sintomi della malattia di Parkinson idiopatica. Studi clinici controllati hanno coinvolto approssimativamente 1.800 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e IV di Hoehn e Yahr. 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 del pramipexolo negli studi clinici controllati si è mantenuta per circa sei mesi. Nel follow-up in aperto, durato per più di tre anni, non si è manifestato alcun segno di diminuzione dell'efficacia. In uno studio clinico controllato in doppio-cieco durato due anni, il trattamento iniziale con pramipexolo ritardava significativamente l'insorgenza di complicazioni motorie e quando confrontato al trattamento iniziale con levodopa,

riduceva la loro frequenza. Il ritardo delle complicanze motorie ottenuto con pramipexolo dovrebbe controbilanciare la maggiore efficacia sulla funzionalità motoria del levodopa (come misurato dalla variazione media del punteggio dell'UPDRS). L'incidenza complessiva di allucinazioni e sonnolenza era generalmente più elevata durante la fase di titolazione nel gruppo pramipexolo. Tuttavia non c'era una differenza significativa durante la fase di mantenimento. Questi aspetti dovrebbero essere presi in considerazione quando si inizia un trattamento con pramipexolo nei pazienti con malattia di Parkinson.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con il 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 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 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 (aumentati, molto aumentati) 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 Oprymeia 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 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 a un number needed to treat (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 6-17 anni con Sindrome di Tourette è stata valutata in uno studio della durata di 6 settimane, in doppio-cieco, randomizzato, controllato verso placebo, a dose flessibile. È stato randomizzato un totale di 63 pazienti (43 trattati con pramipexolo, 20 con placebo). L'endpoint primario era la variazione dal valore basale del Total Tic Score (TTS) misurato in accordo al Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Non è stata osservata alcuna differenza tra pramipexolo e placebo sia riguardo all'endpoint primario che a ciascuno degli endpoint secondari di efficacia inclusi il punteggio totale YGTSS, il Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), il Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) o il Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Gli eventi avversi verificatisi in almeno il

5% dei pazienti appartenenti al gruppo di pramipexolo e più comuni nei pazienti trattati con pramipexolo confrontati con i pazienti trattati con placebo sono stati: cefalea (27,9%, placebo 25,0%), sonnolenza (7,0%, placebo 5,0%), nausea (18,6%, placebo 10,0%), vomito (11,6%, placebo 0,0%), dolore alla parte superiore dell'addome (7,0%, placebo 5,0%), ipotensione ortostatica (9,3%, placebo 5,0%), mialgia (9,3%, placebo 5,0%), disordini del sonno (7,0%, placebo 0,0%), dispnea (7,0%, placebo 0,0%) e infezione del tratto respiratorio superiore (7,0%, placebo 5,0%). Altri eventi avversi significativi che hanno portato alla sospensione del trattamento in studio per i pazienti che ricevevano pramipexolo sono stati stato confusionale, disturbi del linguaggio e condizione aggravata (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è rapidamente e completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90% e la concentrazione plasmatica massima si verifica tra 1 e 3 ore. L'assunzione con il cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di pramipexolo ma ne riduce la velocità di assorbimento. Il pramipexolo mostra una cinetica lineare e una bassa variabilità dei livelli plasmatici inter-pazienti.

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 marcato ¹⁴C 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.

Nel maialino sono state rilevate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca; nella scimmia è stata notata la tendenza ad un effetto ipotensivo.

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

Nei ratti è stato osservato un ritardo dello sviluppo sessuale (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 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,
Amido di mais pregelatinizzato,
Povidone K25,
Silice colloidale anidra,
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 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 (Al/Al) contenente: 20, 30, 60, 90 o 100 compresse, in una scatola.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

Oprymeia 0,088 mg compresse

20 compresse: EU/1/08/469/001
30 compresse: EU/1/08/469/002
60 compresse: EU/1/08/469/003
90 compresse: EU/1/08/469/004
100 compresse: EU/1/08/469/005

Oprymeia 0,18 mg compresse

20 compresse: EU/1/08/469/006
30 compresse: EU/1/08/469/007
60 compresse: EU/1/08/469/008
90 compresse: EU/1/08/469/009
100 compresse: EU/1/08/469/010

Oprymeia 0,35 mg compresse

20 compresse: EU/1/08/469/011

30 compresse: EU/1/08/469/012
60 compresse: EU/1/08/469/013
90 compresse: EU/1/08/469/014
100 compresse: EU/1/08/469/015

Oprymeia 0,7 mg compresse

20 compresse: EU/1/08/469/016
30 compresse: EU/1/08/469/017
60 compresse: EU/1/08/469/018
90 compresse: EU/1/08/469/019
100 compresse: EU/1/08/469/020

Oprymeia 1,1 mg compresse

20 compresse: EU/1/08/469/021
30 compresse: EU/1/08/469/022
60 compresse: EU/1/08/469/023
90 compresse: EU/1/08/469/024
100 compresse: EU/1/08/469/025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 2008
Data del rinnovo più recente: 9 aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Oprymea 0,26 mg compresse a rilascio prolungato
Oprymea 0,52 mg compresse a rilascio prolungato
Oprymea 1,05 mg compresse a rilascio prolungato
Oprymea 1,57 mg compresse a rilascio prolungato
Oprymea 2,1 mg compresse a rilascio prolungato
Oprymea 2,62 mg compresse a rilascio prolungato
Oprymea 3,15 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Oprymea 0,26 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 0,26 mg di pramipexolo (come 0,375 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Oprymea 0,52 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 0,52 mg di pramipexolo (come 0,75 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Oprymea 1,05 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 1,05 mg di pramipexolo (come 1,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Oprymea 1,57 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 1,57 mg di pramipexolo (come 2,25 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Oprymea 2,1 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2,1 mg di pramipexolo (da 3 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Oprymea 2,62 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 2,62 mg di pramipexolo (da 3,75 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Oprymea 3,15 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 3,15 mg di pramipexolo (da 4,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Nota:

Le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono al sale, quindi le dosi saranno espresse sia in termini di pramipexolo base che di pramipexolo sale (tra parentesi).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

Oprymea 0,26 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono bianche o quasi bianche, leggermente biconvesse, rotonde (diametro 10 mm) con l'incisione P1 su un lato, dai bordi smussati e con possibili macchie.

Oprymea 0,52 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono bianche o quasi bianche, leggermente biconvesse, rotonde (diametro 10 mm) con l'incisione P2 su un lato, dai bordi smussati e con possibili macchie.

Oprymeia 1,05 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono bianche o quasi bianche, leggermente biconvesse, rotonde (diametro 10 mm) con l'incisione P3 su un lato, dai bordi smussati e con possibili macchie.

Oprymeia 1,57 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono bianche o quasi bianche, leggermente biconvesse, rotonde (diametro 10 mm) con l'incisione P12 su un lato, dai bordi smussati e con possibili macchie.

Oprymeia 2,1 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono bianche o quasi bianche, leggermente biconvesse, rotonde (diametro 10 mm) con l'incisione P4 su un lato, dai bordi smussati e con possibili macchie.

Oprymeia 2,62 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono bianche o quasi bianche, leggermente biconvesse, rotonde (diametro 10 mm) con l'incisione P13 su un lato e 262 sull'altro lato, dai bordi smussati e con possibili macchie.

Oprymeia 3,15 mg compresse a rilascio prolungato

Le compresse sono bianche o quasi bianche, leggermente biconvesse, rotonde (diametro 10 mm) con l'incisione P5 su un lato e 315 sull'altro lato, dai bordi smussati e con possibili macchie.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Oprymeia 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 ed insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Oprymeia compresse a rilascio prolungato è una formulazione orale di pramipexolo per somministrazione singola giornaliera.

Trattamento iniziale

Le dosi devono essere aumentate gradualmente iniziando da 0,26 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi incrementate ogni 5-7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente la dose fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purché non compaiano effetti indesiderati gravi.

Schema posologico ascendente di Oprymeia compresse a rilascio prolungato		
Settimana	Dose giornaliera (mg di base)	Dose giornaliera (mg di sale)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera può essere aumentata di 0,52 mg di base (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 3,15 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Comunque, si rende noto che a dosi superiori a 1,05 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno i casi di sonnolenza sono più frequenti (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che già assumono Oprymeia compresse possono passare nel corso di una notte a Oprymeia compresse a rilascio prolungato, alla stessa dose giornaliera. Dopo il passaggio a Oprymeia compresse a rilascio prolungato, la dose può essere aggiustata in funzione della risposta terapeutica del paziente (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento di mantenimento

La dose individuale di pramipexolo per ciascun paziente deve essere compresa tra 0,26 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,15 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 una dose di 1,05 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche della dose devono essere effettuate tenendo conto della risposta clinica e dell'incidenza delle reazioni avverse. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti sono stati trattati con dosi inferiori a 1,05 mg di base (1,5 mg di sale). Nella malattia di Parkinson in fase avanzata dosi giornaliere superiori a 1,05 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 della dose di Oprymeia, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Dosi omesse

Quando non viene effettuata l'assunzione di una dose, Oprymeia compresse a rilascio prolungato deve essere assunto nelle 12 ore successive all'orario regolarmente previsto. Trascorse 12 ore la dose saltata deve essere tralasciata e la successiva assunta il giorno dopo all'orario consueto.

Interruzione del trattamento

L'interruzione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome maligna da neurolettici o di una sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici. Pramipexolo deve essere diminuito gradualmente in quantità di 0,52 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno fino a che la dose giornaliera si riduce a 0,52 mg di base (0,75 mg di sale). Successivamente la dose deve essere ridotta di 0,26 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno (vedere paragrafo 4.4). La sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici può comparire anche durante la diminuzione graduale e potrebbe essere necessario un aumento temporaneo della dose prima di riprendere la diminuzione (vedere paragrafo 4.4).

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 30 e 50 ml/min, il trattamento deve essere iniziato con 0,26 mg di Oprymeia compresse a rilascio prolungato a giorni alterni. Prima di passare alla somministrazione giornaliera dopo una settimana, si deve usare cautela ed effettuare un'attenta valutazione della risposta terapeutica e della tollerabilità. Se è necessario un ulteriore incremento della dose, aumentare di 0,26 mg di pramipexolo base ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 1,57 mg di pramipexolo base (2,25 mg di sale) al giorno.

Il trattamento con Oprymeia compresse a rilascio prolungato di pazienti con clearance della creatinina minore di 30 ml/min, non è raccomandato poiché non sono disponibili dati per questa popolazione di pazienti. Deve essere preso in considerazione l'uso di Oprymeia compresse.

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, devono essere seguite le raccomandazioni sopra riportate.

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Oprymea nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non vi è un uso specifico di Oprymea compresse a rilascio prolungato nella popolazione pediatrica per l'indicazione della malattia di Parkinson.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con dell'acqua e non devono essere masticate, divise o frantumate. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo e devono essere assunte ogni giorno indicativamente alla stessa ora.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando Oprymea 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 Oprymea si può verificare discinesia. Se ciò 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 malattia di Parkinson a seguito dell'inizio o dell'aumento progressivo della dose di pramipexolo. Malgrado la distonia possa essere un sintomo della malattia 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 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 Oprymea devono essere informati di questo e avvertiti di prestare cautela durante la guida di autoveicoli o durante l'utilizzo di macchine in funzione. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno ad esordio improvviso, devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari durante il trattamento con Oprymea. 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 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 dopamina agonisti, incluso Oprymea 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 si sviluppano tali sintomi, devono essere prese in considerazione riduzione della dose / sospensione graduale.

Mania e delirio

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

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

Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici (DAWS)

Con l'uso di agonisti dopaminergici, tra cui pramipexolo, è stata riportata DAWS (vedere paragrafo 4.8). Per interrompere il trattamento nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, il pramipexolo deve essere diminuito gradualmente (vedere paragrafo 4.2). Dati limitati suggeriscono che i pazienti con disturbi del controllo degli impulsi e quelli che ricevono dosi giornaliere elevate e/o dosi cumulative elevate di agonisti dopaminergici potrebbero presentare un rischio maggiore di sviluppare la DAWS. I sintomi di astinenza possono includere apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore e non rispondono a levodopa. Prima di ridurre la dose e interrompere il pramipexolo, i pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi di astinenza. I pazienti devono essere strettamente monitorati durante la riduzione della dose e l'interruzione della terapia. Nel caso in cui i sintomi di astinenza siano gravi e/o persistenti, si può prendere in considerazione la risomministrazione temporanea di pramipexolo alla dose efficace più bassa.

Residui nelle feci

Alcuni pazienti hanno segnalato la presenza di residui nelle feci dall'aspetto di compresse a rilascio prolungato intatte di Opryme a rilascio prolungato. Qualora i pazienti segnalino tale riscontro, il medico dovrà rivalutare la loro risposta alla terapia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 dell'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 Oprymea si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

Associazione con levodopa

Quando Oprymea 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 Oprymea.

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 dosi tossiche per la madre (vedere paragrafo 5.3). Oprymea 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, Oprymea non deve essere somministrato durante l'allattamento. Comunque, se la sua somministrazione è necessaria, l'allattamento deve essere interrotto.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sugli effetti di pramipexolo sulla fertilità nell'uomo. Negli studi sugli animali il 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 diretti o indiretti dannosi sulla fertilità maschile.

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

Oprymea compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con Oprymea 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 accorpati degli studi verso placebo, comprendenti un totale di 1.778 pazienti trattati con pramipexolo e 1.297 pazienti trattati con placebo, le reazioni avverse sono state frequentemente riportate in entrambi i gruppi. Il 67% dei pazienti trattati con pramipexolo ed il

54% 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 delle classi organo sistemiche, le reazioni avverse sono elencate per frequenza (numero di pazienti che si prevede manifestino la reazione), utilizzando i seguenti valori: (molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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 pramipexolo 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.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota
Infezioni e infestazioni			polmonite		
Patologie endocrine			inappropriata secrezione di ormone antidiuretico ¹		
Disturbi psichiatrici		insonnia allucinazioni sogni anomali stato confusionale sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni	shopping compulsivo gioco d'azzardo patologico irrequietezza ipersessualità delirio disturbi della libido paranoia delirium alimentazione incontrollata ¹ iperfagia ¹	mania	
Patologie del sistema nervoso	sonnolenza capogiri discinesia	cefalea	episodi di sonno ad esordio improvviso amnesia ipercinesia sincope		
Patologie dell'occhio		alterazioni della vista inclusa diplopia, visione offuscata acutezza visiva ridotta			
Patologie			insufficienza		

cardiache			cardiaca ¹		
Patologie vascolari		ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dispnea singhiozzo		
Patologie gastrointestinali	nausea	stipsi vomito			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			ipersensibilità prurito rash		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		senso di affaticamento edema periferico			Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici accompagnata da apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore
Esami diagnostici		calo di peso accompagnato da calo di appetito	aumento di peso		

¹Questo 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 minore. Non è possibile effettuare una stima precisa della frequenza poiché l'effetto indesiderato non si è verificato nel database di studi clinici di 2.762 pazienti con la malattia di Parkinson trattati con pramipexolo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sonnolenza

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

Alterazioni della libido

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

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata ed alimentazione compulsiva possono manifestarsi in pazienti trattati con dopamino agonisti, incluso Oprymea (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.

Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici

Gli effetti indesiderati non motori possono manifestarsi quando si diminuisce il dosaggio o si interrompono gli agonisti dopaminergici, compreso il pramipexolo. I sintomi comprendono apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non vi è esperienza 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.

Trattamento

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, un agente neurolettico può essere indicato. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, 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 e 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 sugli animali hanno dimostrato che il pramipexolo inibisce la sintesi, il rilascio e il turnover della dopamina.

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza 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 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 ne riduceva la frequenza quando confrontato al trattamento iniziale con levodopa. 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.

La sicurezza e l'efficacia di pramipexolo compresse a rilascio prolungato nel trattamento della malattia di Parkinson sono state valutate nel corso di un programma di sviluppo multinazionale che prevedeva tre studi randomizzati, controllati. Due studi sono stati condotti in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale ed uno studio è stato condotto in pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata.

La superiorità di pramipexolo compresse a rilascio prolungato rispetto al placebo è stata dimostrata, su entrambi gli endpoint primari di efficacia (punteggio parti II + III della scala UPDRS) e secondari chiave (percentuale di risposta alla CGI-I e alla PGI-I), dopo 18 settimane di trattamento in uno studio clinico in doppio cieco e controllato verso placebo che includeva un totale di 539 pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale. Il mantenimento dell'efficacia è stato mostrato in pazienti trattati per 33 settimane. Opryme a rilascio prolungato non era inferiore a pramipexolo compresse a rilascio immediato valutato sulla base del punteggio delle parti II + III della scala UPDRS alla settimana 33.

In uno studio in doppio cieco controllato verso placebo che includeva un totale di 517 pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata che ricevevano contemporaneamente levodopa, la superiorità di pramipexolo compresse a rilascio prolungato rispetto a placebo è stata dimostrata dopo 18 settimane di trattamento su entrambi gli endpoint primari di efficacia (punteggio parti II + III della scala UPDRS) e secondari chiave (off-time).

L'efficacia e la tollerabilità del passaggio immediato da pramipexolo compresse a pramipexolo compresse a rilascio prolungato alla stessa dose giornaliera sono state valutate in uno studio clinico in doppio cieco condotto in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale.

L'efficacia si è mantenuta in 87 dei 103 pazienti che sono passati a pramipexolo compresse a rilascio prolungato. Di questi 87 pazienti, l'82,8% non ha modificato la propria dose, il 13,8% l'ha aumentata e il 3,4% l'ha diminuita.

Nella metà dei 16 pazienti in cui non sono stati mantenuti i criteri di efficacia sulla base punteggio delle parti II + III della scala UPDRS, la variazione dal basale non è stata considerata clinicamente significativa.

Solo un paziente passato a pramipexolo compresse a rilascio prolungato ha manifestato un evento avverso correlato al farmaco che ha determinato la sospensione del trattamento.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90%.

In uno studio di fase I, in cui le compresse di pramipexolo a rilascio immediato e a rilascio prolungato sono state valutate a digiuno, la concentrazione plasmatica minima e massima (C_{min} , C_{max}) e l'esposizione (AUC) della stessa dose giornaliera di Opryme compresse a rilascio prolungato, somministrata una volta al giorno e di Opryme compresse somministrato tre volte al giorno erano equivalenti.

La somministrazione singola giornaliera di pramipexolo compresse a rilascio prolungato determina fluttuazioni meno frequenti della concentrazione plasmatica di pramipexolo nelle 24 ore rispetto alla somministrazione tre volte al giorno di pramipexolo compresse a rilascio immediato.

Le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte circa 6 ore dopo la somministrazione di Opryme compresse a rilascio prolungato una volta al giorno. Lo steady state di esposizione si ottiene al più tardi dopo 5 giorni di somministrazione continua.

Generalmente l'assunzione concomitante con il cibo non altera la biodisponibilità di pramipexolo. Un pasto ricco di grassi induceva un aumento della concentrazione di picco (C_{max}) di circa il 24% dopo la somministrazione di una dose singola e di circa il 20% dopo somministrazioni di dosi multiple ed un ritardo di circa 2 ore nel raggiungimento della concentrazione di picco nei volontari sani.

L'esposizione totale (AUC) non era alterata dall'assunzione concomitante di cibo. L'aumento della C_{max} non è considerato clinicamente rilevante. Negli studi di Fase III che stabilivano la sicurezza e l'efficacia di pramipexolo compresse a rilascio prolungato, i pazienti erano stati istruiti ad assumere il medicinale in studio indipendentemente dal cibo.

Mentre il peso corporeo non ha impatto sull'AUC, è risultato influenzare il volume di distribuzione e pertanto le concentrazioni di picco C_{max} . Un peso corporeo ridotto di 30 kg determina un aumento della C_{max} del 45%. Tuttavia, negli studi di Fase III condotti in pazienti con malattia di Parkinson, non è stata rilevata un'influenza clinicamente significativa del peso corporeo sull'efficacia terapeutica e sulla tollerabilità di pramipexolo compresse a rilascio prolungato.

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 ^{14}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.

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 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

Ipromellosa
Amido di mais
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (OPA/Al/essiccante/PE-foglio Al): 10, 30, 90 o 100 compresse a rilascio prolungato, in una scatola.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.
Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Oprymeia 0,26 mg compresse a rilascio prolungato

10 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/026
30 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/027
90 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/028
100 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/029

Oprymeia 0,52 mg compresse a rilascio prolungato

10 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/030
30 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/031
90 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/032
100 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/033

Oprymeia 1,05 mg compresse a rilascio prolungato

10 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/034
30 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/035
90 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/036
100 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/037

Oprymeia 1,57 mg compresse a rilascio prolungato

10 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/038
30 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/039
90 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/040
100 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/041

Oprymeia 2,1 mg compresse a rilascio prolungato

10 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/042
30 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/043
90 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/044
100 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/045

Oprymeia 2,62 mg compresse a rilascio prolungato

10 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/046
30 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/047
90 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/048
100 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/049

Oprymeia 3,15 mg compresse a rilascio prolungato

10 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/050
30 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/051
90 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/052
100 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/053

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 2008
Data del rinnovo più recente: 9 aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell' Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Confezione per il trattamento iniziale

Oprymea 0,26 mg compresse a rilascio prolungato

Oprymea 0,52 mg compresse a rilascio prolungato

Oprymea 1,05 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Oprymea 0,26 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 0,26 mg di pramipexolo (come 0,375 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Oprymea 0,52 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 0,52 mg di pramipexolo (come 0,75 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Oprymea 1,05 mg compresse a rilascio prolungato

Ogni compressa a rilascio prolungato contiene 1,05 mg di pramipexolo (come 1,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Nota:

Le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono al sale.

Quindi le dosi saranno espresse sia in termini di pramipexolo base che di pramipexolo sale (tra parentesi).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

0,26 mg: Le compresse sono bianche o quasi bianche, leggermente biconvesse, rotonde (diametro 10 mm) con l'incisione P1 su un lato, dai bordi smussati e con possibili macchie.

0,52 mg: Le compresse sono bianche o quasi bianche, leggermente biconvesse, rotonde (diametro 10 mm) con l'incisione P2 su un lato, dai bordi smussati e con possibili macchie.

1,05 mg: Le compresse sono bianche o quasi bianche, leggermente biconvesse, rotonde (diametro 10 mm) con l'incisione P3 su un lato, dai bordi smussati e con possibili macchie.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Oprymea 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 ed insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Oprymea compresse a rilascio prolungato è una formulazione orale di pramipexolo per somministrazione singola giornaliera.

Trattamento iniziale

Le dosi devono essere aumentate gradualmente iniziando da 0,26 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi incrementate ogni 5-7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente la dose fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purché non compaiano effetti indesiderati gravi.

Schema posologico ascendente di Oprymeia compresse a rilascio prolungato		
Settimana	Dose giornaliera (mg di base)	Dose giornaliera (mg di sale)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera può essere aumentata di 0,52 mg di base (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 3,15 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Comunque, si rende noto che a dosi superiori a 1,05 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno i casi di sonnolenza sono più frequenti (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti che già assumono Oprymeia compresse possono passare nel corso di una notte a Oprymeia compresse a rilascio prolungato, alla stessa dose giornaliera. Dopo il passaggio a Oprymeia compresse a rilascio prolungato, la dose può essere aggiustata in funzione della risposta terapeutica del paziente (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento di mantenimento

La dose individuale di pramipexolo per ciascun paziente deve essere compresa tra 0,26 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,15 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 1,05 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche del dosaggio devono essere effettuate tenendo conto della risposta clinica e dell'incidenza delle reazioni avverse. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti sono stati trattati con dosaggi inferiori a 1,05 mg di base (1,5 mg di sale). Nella malattia di Parkinson in fase avanzata dosi giornaliere superiori a 1,05 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 Oprymeia, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Dosi omesse

Quando non viene effettuata l'assunzione di una dose, Oprymeia compresse a rilascio prolungato deve essere assunto nelle 12 ore successive all'orario regolarmente previsto. Trascorse 12 ore la dose saltata deve essere tralasciata e la successiva assunta il giorno dopo all'orario consueto.

Interruzione del trattamento

L'interruzione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome maligna da neurolettici o di una sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici. Pramipexolo deve essere diminuito gradualmente in quantità di 0,52 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno fino a che la dose giornaliera si riduce a 0,26 mg di base (0,375 mg di sale). Successivamente la dose deve essere ridotta di 0,26 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno (vedere paragrafo 4.4). La sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici può comparire anche durante la diminuzione graduale e potrebbe essere necessario un aumento temporaneo della dose prima di riprendere la diminuzione (vedere paragrafo 4.4).

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 30 e 50 ml/min, il trattamento deve essere iniziato con 0,26 mg di Oprymeia compresse a rilascio prolungato a giorni alterni. Prima di passare alla somministrazione giornaliera dopo una settimana, si deve usare cautela ed effettuare un'attenta valutazione della risposta terapeutica e della tollerabilità. Se è necessario un ulteriore incremento della dose, aumentare di 0,26 mg di pramipexolo base ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 1,57 mg di pramipexolo base (2,25 mg di sale) al giorno.

Il trattamento con Oprymeia compresse a rilascio prolungato di pazienti con clearance della creatinina minore di 30 ml/min, non è raccomandato poiché non sono disponibili dati per questa popolazione di pazienti. Deve essere preso in considerazione l'uso di Oprymeia compresse.

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, devono essere seguite le raccomandazioni sopra riportate.

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Oprymeia nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non c'è un uso rilevante di Oprymeia compresse a rilascio prolungato nella popolazione pediatrica per l'indicazione della malattia di Parkinson.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con dell'acqua e non devono essere masticate, divise o frantumate. Le compresse possono essere assunte con o senza cibo e devono essere assunte ogni giorno indicativamente alla stessa ora.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Quando Oprymeia 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 Oprymeia si può verificare discinesia. Se ciò 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 malattia di Parkinson a seguito dell'inizio o dell'aumento progressivo della dose di pramipexolo. Malgrado la distonia possa essere un sintomo della malattia 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 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 Oprymea devono essere informati di questo e avvertiti di prestare cautela durante la guida di autoveicoli o durante l'utilizzo di macchine in funzione. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno ad esordio improvviso, devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari durante il trattamento con Oprymea. Inoltre, potrebbe essere considerata una riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa di ulteriori possibili effetti, 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 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 Oprymea, 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 si sviluppano tali sintomi, devono essere prese in considerazione riduzione della dose / sospensione graduale.

Mania e delirio

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

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

Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici (DAWS)

Con l'uso di agonisti dopaminergici, tra cui pramipexolo, è stata riportata DAWS (vedere paragrafo 4.8). Per interrompere il trattamento nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, il pramipexolo deve essere diminuito gradualmente (vedere paragrafo 4.2). Dati limitati suggeriscono che i pazienti con disturbi del controllo degli impulsi e quelli che ricevono dosi giornaliere elevate e/o dosi cumulative elevate di agonisti dopaminergici potrebbero presentare un rischio maggiore di sviluppare la DAWS. I sintomi di astinenza possono includere apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore e non rispondono a levodopa. Prima di ridurre la dose e interrompere il pramipexolo, i pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi di astinenza. I pazienti devono essere strettamente monitorati durante la riduzione della dose e l'interruzione della terapia. Nel caso in cui i sintomi di astinenza siano gravi e/o persistenti, si può prendere in considerazione la risomministrazione temporanea di pramipexolo alla dose efficace più bassa.

Residui nelle feci

Alcuni pazienti hanno segnalato la presenza di residui nelle feci dall'aspetto di compresse a rilascio prolungato intatte di Oprymeia compresse a rilascio prolungato. Qualora i pazienti segnalino tale riscontro, il medico dovrà rivalutare la loro risposta alla terapia.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 dell'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 Oprymeia si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

Associazione con levodopa

Quando Oprymeia 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 Oprymeia.

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

Fertilità

Non sono stati condotti studi sugli effetti di pramipexolo sulla fertilità nell'uomo. Negli studi sugli animali il 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 diretti o indiretti dannosi sulla fertilità maschile.

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

Oprymea compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con Oprymea 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 accorpati degli studi verso placebo, comprendenti un totale di 1.778 pazienti trattati con pramipexolo e 1.297 pazienti trattati con placebo, le reazioni avverse sono state frequentemente riportate in entrambi i gruppi. Il 67% dei pazienti trattati con pramipexolo ed il 54% 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 delle classi organo sistemiche, le reazioni avverse sono elencate per frequenza (numero di pazienti che si prevede manifestino la reazione), utilizzando i seguenti valori: (molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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 pramipexolo 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.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota
Infezioni e infestazioni			polmonite		
Patologie endocrine			inappropriata secrezione di ormone antidiuretico ¹		
Disturbi psichiatrici		insonnia allucinazioni sogni anomali stato confusionale sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli	shopping compulsivo gioco d'azzardo patologico irrequietezza ipersessualità delirio disturbi della libido	mania	

		impulsi e compulsioni	paranoia delirium alimentazione incontrollata ¹ iperfagia ¹		
Patologie del sistema nervoso	sonnolenza capogiri discinesia	cefalea	episodi di sonno ad esordio improvviso amnesia ipercinesia sincope		
Patologie dell'occhio		alterazioni della vista inclusa diplopia, visione offuscata acutezza visiva ridotta			
Patologie cardiache			insufficienza cardiaca ¹		
Patologie vascolari		ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dispnea singhiozzo		
Patologie gastrointestinali	nausea	stipsi vomito			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			ipersensibilità prurito rash		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		senso di affaticamento edema periferico			Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici accompagnata da apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore
Esami diagnostici		calo di peso accompagnato da calo di appetito	aumento di peso		

¹Questo 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 minore. Non è possibile effettuare una stima precisa della frequenza poiché l'effetto indesiderato non si è verificato nel database di studi clinici di 2.762 pazienti con la malattia di Parkinson trattati con pramipexolo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sonnolenza

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

sonnolenza eccessiva diurna e ad episodi di sonno ad esordio improvviso (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni della libido

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

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata ed alimentazione compulsiva possono manifestarsi in pazienti trattati con dopamino agonisti, incluso Oprymea (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.

Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici

Gli effetti indesiderati non motori possono manifestarsi quando si diminuisce il dosaggio o si interrompono gli agonisti dopaminergici, compreso il pramipexolo. I sintomi comprendono apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore (vedere paragrafo 4.4).

Insufficienza cardiaca

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non vi è esperienza 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.

Trattamento

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, un agente neurolettico può essere indicato. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, 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 e 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.

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 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 ne riduceva la frequenza quando confrontato al trattamento iniziale con levodopa. 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.

La sicurezza e l'efficacia di pramipexolo compresse a rilascio prolungato nel trattamento della malattia di Parkinson sono state valutate nel corso di un programma di sviluppo multinazionale che prevedeva tre studi randomizzati, controllati. Due studi sono stati condotti in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale ed uno studio è stato condotto in pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata.

La superiorità di pramipexolo compresse a rilascio prolungato rispetto al placebo è stata dimostrata, su entrambi gli endpoint primari di efficacia (punteggio parti II + III della scala UPDRS) e secondari chiave (percentuale di risposta alla CGI-I e alla PGI-I), dopo 18 settimane di trattamento in uno studio clinico in doppio cieco e controllato verso placebo che includeva un totale di 539 pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale. Il mantenimento dell'efficacia è stato mostrato in pazienti trattati per 33 settimane. Oprymeia compresse a rilascio prolungato non era inferiore a pramipexolo compresse a rilascio immediato valutato sulla base del punteggio delle parti II + III della scala UPDRS alla settimana 33.

In uno studio in doppio cieco controllato verso placebo che includeva un totale di 517 pazienti con malattia di Parkinson in fase avanzata che ricevevano contemporaneamente levodopa, la superiorità di pramipexolo compresse a rilascio prolungato rispetto a placebo è stata dimostrata dopo 18 settimane di trattamento su entrambi gli endpoint primari di efficacia (punteggio parti II + III della scala UPDRS) e secondari chiave (off-time).

L'efficacia e la tollerabilità del passaggio immediato da pramipexolo compresse a pramipexolo compresse a rilascio prolungato alla stessa dose giornaliera sono state valutate in uno studio clinico in doppio cieco condotto in pazienti con malattia di Parkinson in fase iniziale.

L'efficacia si è mantenuta in 87 dei 103 pazienti che sono passati a pramipexolo compresse a rilascio prolungato. Di questi 87 pazienti, l'82,8% non ha modificato la propria dose, il 13,8% l'ha aumentata e il 3,4% l'ha diminuita.

Nella metà dei 16 pazienti in cui non sono stati mantenuti i criteri di efficacia sulla base punteggio delle parti II + III della scala UPDRS, la variazione dal basale non è stata considerata clinicamente significativa.

Solo un paziente passato a pramipexolo compresse a rilascio prolungato ha manifestato un evento avverso correlato al farmaco che ha determinato la sospensione del trattamento.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale il pramipexolo è completamente assorbito. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90%.

In uno studio di fase I, in cui le compresse di pramipexolo a rilascio immediato e a rilascio prolungato sono state valutate a digiuno, la concentrazione plasmatica minima e massima (C_{min} , C_{max}) e l'esposizione (AUC) della stessa dose giornaliera di Oprymea compresse a rilascio prolungato, somministrata una volta al giorno e di Oprymea compresse somministrato tre volte al giorno erano equivalenti.

La somministrazione singola giornaliera di pramipexolo compresse a rilascio prolungato determina fluttuazioni meno frequenti della concentrazione plasmatica di pramipexolo nelle 24 ore rispetto alla somministrazione tre volte al giorno di pramipexolo compresse a rilascio immediato.

Le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte circa 6 ore dopo la somministrazione di Oprymea compresse a rilascio prolungato una volta al giorno. Lo steady state di esposizione si ottiene al più tardi dopo 5 giorni di somministrazione continua.

Generalmente l'assunzione concomitante di cibo non altera la biodisponibilità di pramipexolo. Un pasto ricco di grassi induceva un aumento della concentrazione di picco (C_{max}) di circa il 24% dopo la somministrazione di una dose singola e di circa il 20% dopo somministrazioni di dosi multiple ed un ritardo di circa 2 ore nel raggiungimento della concentrazione di picco nei volontari sani.

L'esposizione totale (AUC) non era alterata dall'assunzione concomitante di cibo. L'aumento della C_{max} non è considerato clinicamente rilevante. Negli studi di Fase III che stabilivano la sicurezza e l'efficacia di pramipexolo compresse a rilascio prolungato, i pazienti erano stati istruiti ad assumere il medicinale in studio indipendentemente dal cibo.

Mentre il peso corporeo non ha impatto sull'AUC, è risultato influenzare il volume di distribuzione e pertanto le concentrazioni di picco C_{max} . Un peso corporeo ridotto di 30 kg determina un aumento della C_{max} del 45%. Tuttavia, negli studi di Fase III condotti in pazienti con malattia di Parkinson, non è stata rilevata un'influenza clinicamente significativa del peso corporeo sull'efficacia terapeutica e sulla tollerabilità di pramipexolo compresse a rilascio prolungato.

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

Nei ratti è stato osservato un ritardo dello sviluppo sessuale (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 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

Ipromellosa
Amido di mais
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per tenerlo al riparo dall'umidità.
Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione per il trattamento iniziale di 3 settimane

Blister (OPA/Al/essiccante/PE-foglio Al): 21 compresse a rilascio prolungato (3 blister da 7 compresse):

- 7 compresse a rilascio prolungato da 0,26 mg
- 7 compresse a rilascio prolungato da 0,52 mg
- 7 compresse a rilascio prolungato da 1,05 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

21 compresse a rilascio prolungato: EU/1/08/469/054

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12 settembre 2008

Data del rinnovo più recente: 9 aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).