ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pramipexolo Teva 0,088 mg compresse
Pramipexolo Teva 0,18 mg compresse
Pramipexolo Teva 0,35 mg compresse
Pramipexolo Teva 0,7 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

Compresse

Pramipexolo Teva 0,088 mg compresse
Compressa bianca, rotonda, con superficie piatta e dai bordi smussati, dal diametro di 5,55 mm, con impresso "93" su un lato e "P1" sull'altro lato.

Pramipexolo Teva 0,18 mg compresse
Compressa bianca, rotonda, con superficie piatta e dai bordi smussati, dal diametro di 7,00 mm, con impresso "P2" sopra e sotto la scanalatura, sul lato con la linea di frattura e "93" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due parti uguali.

Pramipexolo Teva 0,35 mg compresse
Compressa di colore da bianco a biancastro, di forma ovale, biconvessa, con inciso 9, una scanalatura verticale e 3, sul lato con la linea di frattura, e 8023 sul lato opposto. La compressa può essere divisa in due parti uguali.

Pramipexolo Teva 0,7 mg compresse
Compressa bianca, rotonda, con superficie piatta e dai bordi smussati, dal diametro di 8,82 mm, con impresso "8024" sopra e sotto la scanalatura, sul lato con la linea di frattura e "93" sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due parti uguali.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pramipexolo Teva 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

Malattia di Parkinson

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

Trattamento iniziale:
Le dosi devono essere aumentate gradualmente iniziando da 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi incrementate ogni 5-7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente la dose fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purché non compaiano effetti indesiderati gravi.

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

Se è necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera può essere aumentata di 0,54 mg (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Comunque, si rende noto che a dosi superiori a 1,5 mg/die (di sale) i casi di sonnolenza sono più frequenti (vedere paragrafo 4.8).

Trattamento di mantenimento
La dose individuale di pramipexolo per ciascun paziente deve essere compresa tra 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Negli studi clinici, durante l'incremento della dose, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da 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 delle reazioni avverse. Negli studi clinici circa il 5 % dei pazienti sono stati trattati con dosi inferiori a 1,1 mg di base (1,5 mg di sale). Nella malattia di Parkinson in fase avanzata dosi giornaliere superiori a 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) possono essere efficaci in pazienti dove si desidera attuare una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento della dose di Pramipexolo Teva, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento
L'interruzione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome neurolettica maligna. Pramipexolo deve essere diminuito gradualmente in quantità di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno fino a che la dose giornaliera si riduce a 0,54 mg di base (0,75 mg di sale). Successivamente la dose deve essere ridotta di 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. Si suggerisce il seguente schema posologico per iniziare la terapia:

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

In pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min la dose giornaliera di Pramipexolo Teva 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 Pramipexolo Teva deve essere somministrato in dose unica giornaliera partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno.

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, la dose giornaliera di Pramipexolo Teva deve essere ridotta della stessa percentuale di diminuzione della clearance della creatinina; per esempio se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, la dose giornaliera di Pramipexolo Teva deve essere ridotta del 30%. La dose giornaliera deve essere somministrata in due volte se la clearance della creatinina è compresa tra 20 e 50 ml/min, e in dose 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. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica diPramipexolo Teva.

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l’efficacia di Pramipexolo Teva nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Pramipexolo Teva nella popolazione pediatrica per l’indicazione malattia di Parkinson.

Sindrome di Tourette

Popolazione pediatrica
L’uso di Pramipexolo Teva 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. Pramipexolo Teva 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 Pramipexolo Teva 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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 Pramipexolo Teva 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 Pramipexolo Teva. 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 paragrafo 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 sintomi comportamentali dei disturbi del controllo degli impulsi inclusi 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 Pramipexolo Teva. Se si sviluppano tali sintomi, devono essere prese in considerazione riduzione della dose/sospensione graduale.

Mania e delirium
I pazienti devono essere regolarmente controllati per verificare lo sviluppo di mania e delirium. I pazienti e chiunque li accudisca devono essere consapevoli che mania e delirium 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 verifichino 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).

Peggioramento
Dati di letteratura indicano che il trattamento di un'altra indicazione con medicinali dopaminergici può indurne 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 è stato studiato specificatamente in uno studio clinico controllato della durata di 26 settimane. Il peggioramento è stato osservato nel 11,8% dei pazienti in

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 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 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 dellaeliminazione 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, laamantadina, la mexiletina, la zidovudina, il cisplatino, la chinina e la procainamide, possono interagire con il pramipexolo determinandone una diminuzione della clearance. Quando questi medicinali sono somministrati contemporaneamente a Pramipexolo Teva si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

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

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

Allattamento
Poiché il trattamento con pramipexolo inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare un'inibizione della lattazione. Nella donna non sono stati effettuati studi sull'escrezione di pramipexolo nel latte materno. Nel ratto la concentrazione di principio attivo, valutata mediante radiomarcatura, nel latte è maggiore rispetto a quella ematica. Non essendo disponibili dati clinici, Pramipexolo Teva 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con Pramipexolo Teva che presentano sonnolenza e/o episodi di sonno ad esordio improvviso, devono essere informati di non guidare né di intraprendere attività in cui un insufficiente stato di vigilanza potrebbe porre loro o altri a rischio di gravi incidenti o di morte (ad es. macchine in funzione) fino a quando la ricorrenza di tali episodi e la sonnolenza siano scomparsi (vedere anche paragrafi 4.4, 4.5, e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni avverse attese
Le seguenti reazioni avverse sono attese con l'uso di Pramipexolo Teva: sogni anomali, amnesia, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni come alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, insufficienza cardiaca, confusione mentale, stipsi, delirium, delirio, capogiri, discinesia, dispnea, senso di affaticamento, allucinazioni, cefalea, singhiozzo, ipercinesia, iperfagia, ipotensione, inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico, insonnia, alterazioni della libido, mania, nausea, paranoia, edema periferico, polmonite, prurito, rash ed altre reazioni di ipersensibilità, irrequietezza, sonnolenza, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope, alterazioni della vista inclusa diplopia, vista sfuocata e acutezza visiva ridotta, vomito, calo di peso accompagnato da calo di appetito, aumento di peso.

Sulla base dell'analisi dei dati accorpati degli studi verso placebo, comprendenti un totale di 1.923 pazienti trattati con pramipexolo e 1.354 pazienti trattati con placebo, le reazioni avverse sono state frequentemente riportate in entrambi i gruppi. Il 63% dei pazienti trattati con pramipexolo ed il 52% dei pazienti trattati con placebo ha riportato almeno una reazione avversa.

Le tabelle 1 e 2 mostrano la frequenza delle reazioni avverse al farmaco dagli studi clinici controllati verso placebo sia per la malattia di Parkinson che per altra indicazione. Le reazioni avverse al farmaco riportate in queste tabelle sono quelle verificatesi nello 0,1% o più dei pazienti trattati con pramipexolo e sono state riportate significativamente più spesso nei pazienti trattati con pramipexolo che in quelli trattati con placebo, o dove la reazione sia stata ritenuta clinicamente rilevante. La maggior parte delle reazioni avverse al farmaco sono state da lievi a moderate, esse solitamente si manifestano all'inizio della terapia e poi per la maggior parte 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000).

Malattia di Parkinson, reazioni avverse più comuni
Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate (≥ 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 di 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.

Tabella 1: Malattia di Parkinson

Classificazione per Sistemi e Organi	Reazione Avversa al Farmaco
Infezioni ed infestazioni	

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non comune	polmonite
Patologie endocrine	
Non comune	inappropriata secrezione di ormone antidiuretico[1]
Disturbi psichiatrici	
Comune	sogni anomali, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni; stato confusionale, allucinazioni, insonnia
Non comune	alimentazione incontrollata[1], shopping compulsivo, delirio, iperfagia[1], ipersessualità, disturbi della libido, paranoia, gioco d'azzardo patologico, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	capogiri, discinesia, sonnolenza
Comune	cefalea
Non comune	amnesia, ipercinesia, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope, delirium
Raro	mania
Patologie dell'occhio	
Comune	alterazioni della vista inclusa diplopia, vista sfuocata e acutezza visiva ridotta
Patologie cardiache	
Non comune	insufficienza cardiaca[1]
Patologie vascolari	
Comune	ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	dispnea, singhiozzo
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	nausea
Comune	stipsi, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	ipersensibilità, prurito, rash
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	senso di affaticamento, edema periferico
Esami diagnostici	
Comune	calo di peso accompagnato da calo di appetito
Non comune	aumento di peso

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

Altre indicazioni, reazioni avverse più comuni

Le più comuni reazioni avverse al farmaco (≥ 5 %) riportate in pazienti con altre indicazioni trattati con pramipexolo sono state nausea, cefalea, capogiri e senso di affaticamento. Nausea e senso di affaticamento sono stati riportati più spesso in pazienti donne trattate con pramipexolo (20,8 % e 10,5 %, rispettivamente) se paragonate con gli uomini (6,7 % e 7,3 % rispettivamente).

Tabella 2: Altre indicazioni

Classificazione per Sistemi e Organi	Reazione Avversa al Farmaco
Infezioni ed infestazioni	
Non comune	polmonite[1]
Patologie endocrine	
Non comuni	inappropriata secrezione di ormone antidiuretico[1]
Disturbi psichiatrici	
Comune	sogni anomali, insonnia
Non comune	sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	e compulsioni come alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità e gioco d'azzardo patologico[1]; stato confusionale, delirio[1], allucinazioni, iperfagia[1], disturbi della libido, paranoia[1], irrequietezza, mania[1], delirium[1]
Patologie del sistema nervoso	
Comune	capogiri, cefalea, sonnolenza
Non comune	amnesia[1], discinesia, ipercinesia[1],episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope
Patologie dell'occhio	
Non comune	alterazioni della vista inclusa diplopia, vista sfuocata e acutezza visiva ridotta
Patologie cardiache	
Non comune	insufficienza cardiaca[1]
Patologie vascolari	
Non comune	ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	dispnea, singhiozzo
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	nausea
Comune	stipsi, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	ipersensibilità, prurito, rash
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	senso di affaticamento
Non comune	edema periferico
Esami diagnostici	
Non comune	calo di peso accompagnato da calo di appetito, aumento di peso

[1]Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con la certezza del 95%, la categoria frequenza non è maggiore di non comune, ma potrebbe essere minore. Non è possibile una stima precisa della frequenza poiché l'effetto indesiderato non si è verificato nel database da studi clinici di 1.395 pazienti trattati con pramipexolo.

Sonnolenza
Pramipexolo è comunemente associatoa 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 Pramipexolo Teva (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio trasversale, di screening retrospettivo e caso controllo effettuato su 3.090 pazienti con malattia di Parkinson, il 13,6% di tutti i pazienti trattati con dopaminergici o non-dopaminergici manifestava sintomi di disturbo del controllo degli impulsi durante i sei mesi passati. Le manifestazioni osservate includevano gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e comportamento sessuale compulsivo (ipersessualità). Possibili fattori di rischio indipendenti per i disturbi del controllo degli impulsi includevano trattamenti dopaminergici e dosi più elevate di trattamento dopaminergico, età inferiore (≤ 65 anni), il non essere sposati e familiarità riferita dal paziente con il gioco d'azzardo patologico.

Insufficienza cardiaca

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Non vi è esperienza diretta di un sovradosaggio; comunque le reazioni avverse più attese dovrebbero essere quelle correlate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, 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 D_3; 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 Teva 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 1000 pazienti erano allo stadio più avanzato della malattia, ricevevano terapia concomitante con levodopa e soffrivano di complicazioni motorie.

Nella malattia di Parkinson in fase iniziale ed in fase avanzata, l'efficacia 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In uno studio clinico controllato in doppio-cieco durato due anni, il trattamento iniziale con pramipexolo ritardava significativamente l'insorgenza di complicazioni motorie e quando confrontato al trattamento iniziale con levodopa, riduceva la loro frequenza. Il ritardo delle complicanze motorie ottenuto con pramipexolo dovrebbe controbilanciare la maggiore efficacia sulla funzionalità motoria della levodopa (come misurato dalla variazione media del punteggio dell'UPDRS). L'incidenza complessiva di allucinazioni e sonnolenza era generalmente più elevata durante la fase di titolazione nel gruppo pramipexolo. Tuttavia, non c'era una differenza significativa durante la fase di mantenimento. Questi aspetti dovrebbero essere presi in considerazione quando si inizia un trattamento con pramipexolo nei pazienti con malattia di Parkinson.

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

Efficacia e sicurezza clinica nella Sindrome di Tourette
L'efficacia di pramipexolo (0,0625-0,5 mg/die) in pazienti pediatrici 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. É 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%), disturbi del sonno (7,0%, placebo 0,0%), dispnea (7,0%, placebo 0,0%) e infezione del tratto respiratorio superiore (7,0%, placebo 5,0%). Altri eventi avversi significativi che hanno portato alla sospensione del trattamento in studio per i pazienti che ricevevano pramipexolo sono stati stato confusionale, disturbo della parola 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 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 (t½) varia da 8 ore nel giovane a 12 ore nell'anziano.

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Carbossimetilamido sodico
Povidone K25
Magnesio stearato
Sodio stearil fumarato
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di Alluminio/Alluminio
Confezioni: 30, 30 x 1, 50 x 1, 100 x 1 e 100 compresse

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Contenitore per compresse di polietilene con tappo a prova di bambino di polipropilene. Confezione: 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031GA Haarlem
Paesi Bassi

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

Pramipexolo Teva 0,088 mg compresse
EU/1/08/490/001
EU/1/08/490/002
EU/1/08/490/003
EU/1/08/490/004
EU/1/08/490/017
EU/1/08/490/018

Pramipexolo Teva 0,18 mg compresse
EU/1/08/490/005
EU/1/08/490/006
EU/1/08/490/007
EU/1/08/490/008
EU/1/08/490/019
EU/1/08/490/020

Pramipexolo Teva 0,35 mg compresse
EU/1/08/490/009
EU/1/08/490/010
EU/1/08/490/011
EU/1/08/490/012
EU/1/08/490/021
EU/1/08/490/022

Pramipexolo Teva 0,7 mg compresse
EU/1/08/490/013
EU/1/08/490/014
EU/1/08/490/015
EU/1/08/490/016
EU/1/08/490/023
EU/1/08/490/024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 dicembre2008
Data del rinnovo più recente: 26 agosto 2013

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Teva Pharmaceutical Works Co. Ltd.
Pallagi Street 13
H-4042 Debrecen
Hungary

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
Ungheria

TEVA UK Ltd.
Brampton Road,
Hampden Park,
Eastbourne,
East Sussex,
BN22 9AG
Regno Unito

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5,
Postbus 552,
2003 RN Haarlem
Paesi Bassi

GALIEN LPS
98 rue Bellocier
89100 Sens
Francia

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
747 70 Opava-Komarov
Repubblica Ceca

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Germania

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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)**

Al momento della concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio, la presentazione degli PSUR non è richiesta per questo medicinale. Tuttavia, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR per questo medicinale se il medicinale è inserito nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei

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

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Non pertinente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 20/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).