

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pramipexolo Ranbaxy 0,18 mg compresse
Pramipexolo Ranbaxy 0,7 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pramipexolo Ranbaxy 0,18 mg compresse contiene 0,18 mg di pramipexolo base (come 0,25 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Pramipexolo Ranbaxy 0,7 mg compresse contiene 0,7 mg di pramipexolo base (come 1,0 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

Si noti che:

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

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa.

Pramipexolo Ranbaxy 0,18 mg: compresse bianche, oblunghe, 9 mm x 4,5 mm, non rivestite, con linea di incisione su di un lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Pramipexolo Ranbaxy 0,7 mg: compresse bianche, rotonde, diametro 9,5 mm, non rivestite, con linea di incisione su di un lato e con inciso "PA" su entrambe le metà di un lato e lisce sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due metà uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e metodo di somministrazione

Malattia di Parkinson

La compresse devono essere assunte per via orale, deglutite con dell'acqua, con o senza cibo. La dose giornaliera è somministrata in dosi uguali 3 volte al giorno.

Trattamento iniziale

Le dosi devono essere aumentate gradualmente con una dose giornaliera iniziale di 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) e aumentandola ogni 5-7 giorni. La dose va titolata fino al

raggiungimento dell'effetto terapeutico massimo, purché i pazienti non presentino effetti indesiderati intollerabili.

Incremento dello schema posologico di pramipexolo				
Settimana	Dose (mg di base)	Dose giornaliera totale (mg di base)	Dose (mg di sale)	Dose giornaliera totale (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 fosse necessario un ulteriore incremento della dose, la dose giornaliera deve essere aumentata di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali, fino ad una dose massima di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno.

Tuttavia, si deve notare che con dosi superiori a 1,5 mg al giorno, i casi di sonnolenza sono più frequenti (vedere paragrafo 4.8).

Trattamento di mantenimento

La dose individuale deve essere compresa tra 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) ed un massimo di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Durante l'incremento della dose in tre studi pilota l'efficacia è stata osservata a partire da una dose giornaliera di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale). Ulteriori aggiustamenti della dose devono essere effettuati in base alla risposta clinica ed all'insorgenza degli effetti indesiderati. Negli studi clinici il 5% circa dei pazienti è stato trattato con dosi inferiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale). Nella malattia di Parkinson in fase avanzata, dosi superiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale) al giorno possono dimostrarsi utili nei pazienti in cui si intenda procedere ad una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento posologico che il trattamento di mantenimento con pramipexolo, in base alle reazioni dei singoli pazienti.

Interruzione del trattamento

La brusca interruzione della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome neurolettica maligna. Si deve pertanto ridurre gradualmente la dose di pramipexolo di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno fino a che la dose giornaliera non sia stata ridotta a 0,54 mg di base (0,75 mg di sale). La dose deve essere successivamente ridotta di 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Dose nei pazienti con compromissione renale

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

I pazienti con una clearance della creatinina superiore a 50 ml/min non richiedono alcuna riduzione della dose giornaliera.

Nei pazienti con una clearance della creatinina di 20-50 ml/min, la dose iniziale di pramipexolo deve essere suddivisa in due somministrazioni, a partire 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).

Nei pazienti con una clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min, la dose giornaliera di pramipexolo deve essere somministrata come dose singola, iniziando con 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno.

Se la funzionalità renale diminuisse durante la terapia di mantenimento, si dovrà ridurre la dose giornaliera di pramipexolo della stessa percentuale della diminuzione della clearance della creatinina; per esempio se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, si dovrà ridurre la dose giornaliera di pramipexolo del 30%. La dose giornaliera può essere suddivisa in due somministrazioni se la clearance della creatinina è compresa tra 20 e 50 ml/min, e può essere assunta come dose singola giornaliera se la clearance della creatinina è inferiore a 20 ml/min.

Dose nei pazienti con compromissione epatica

L'aggiustamento della dose non è probabilmente necessario nei pazienti con insufficienza epatica, poiché circa il 90% del principio attivo assorbito viene escreto per via renale. Tuttavia, non è stata studiata la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di pramipexolo.

Posologia nei bambini e negli adolescenti

L'uso del pramipexolo nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni di età non è raccomandato, data la mancanza di dati relativi alla sicurezza e all'efficacia.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Quando pramipexolo compresse viene prescritto ad un paziente con compromissione renale, affetto da malattia di Parkinson e, si suggerisce una riduzione della dose come descritto nel paragrafo 4.2.

Le allucinazioni sono un noto effetto indesiderato del trattamento con farmaci agonisti della dopamina e con levodopa. I pazienti devono essere informati della possibilità che potrebbero avere delle allucinazioni (principalmente visive).

Nella malattia di Parkinson in fase avanzata, in associazione con levodopa, può presentarsi discinesia durante l'incremento posologico iniziale di pramipexolo. Se ciò avviene, deve essere diminuita la dose di levodopa.

Il pramipexolo è stato associato a sonnolenza e a episodi di sonno improvvisi, specialmente in pazienti con la malattia di Parkinson. Non comunemente è stato segnalato sonno ad esordio improvviso durante lo svolgimento delle attività diurne, talvolta senza preavviso o segni premonitori. I pazienti devono essere informati della possibilità che ciò si verifichi ed avvertiti di esercitare cautela mentre guidano veicoli o usano macchinari nel corso del trattamento con pramipexolo. I pazienti che hanno avuto episodi di sonnolenza e/o colpi di sonno ad esordio improvviso devono astenersi dalla guida di veicoli o dall'uso di macchinari. Possono inoltre essere prese in considerazione una riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti additivi, si deve raccomandare attenzione quando i pazienti assumono altri farmaci sedativi o alcool insieme al pramipexolo (vedere paragrafo 4.7 e paragrafo 4.8).

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido ed ipersessualità sono stati segnalati nei pazienti trattati con farmaci agonisti della dopamina per la malattia di Parkinson, incluso il pramipexolo. Inoltre, i pazienti e coloro che se ne prendono cura devono essere informati del fatto che possono verificarsi delle alterazioni del comportamento. Vanno prese in considerazione la riduzione della dose/l'interruzione graduale della terapia.

I pazienti con disturbi psicotici devono essere trattati con farmaci agonisti della dopamina solo se i potenziali benefici superano i rischi.

Deve essere evitata la co-somministrazione di medicinali antipsicotici e di pramipexolo (vedere paragrafo 4.5).

Si raccomanda di effettuare un controllo oftalmologico ad intervalli regolari o in caso di anomalie visive.

Deve essere osservata cautela in caso di grave malattia cardiovascolare. Si raccomanda di monitorare la pressione arteriosa, in particolare all'inizio del trattamento, a causa del rischio generale di ipotensione posturale associato alla terapia dopaminergica.

Con la brusca interruzione della terapia dopaminergica sono stati segnalati sintomi potenzialmente riconducibili ad una sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.2).

Dati di letteratura indicano che il trattamento della Sindrome delle Gambe senza Riposo con farmaci dopaminergici può indurre un peggioramento.

Il peggioramento si riferisce all'insorgenza anticipata dei sintomi alla sera (o persino nel pomeriggio), l'esacerbazione dei sintomi e diffusione dei sintomi fino ad interessare altre estremità. Gli studi controllati condotti con pramipexolo nei pazienti con Sindrome delle Gambe senza Riposo non hanno avuto generalmente una durata sufficiente a cogliere adeguatamente i fenomeni di peggioramento. La frequenza del peggioramento dopo un uso più prolungato di pramipexolo e l'adeguata gestione di questi eventi non sono state valutate negli studi clinici controllati.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Il pramipexolo si lega alle proteine plasmatiche in misura molto limitata (< 20%) e nell'uomo si osserva una minima biotrasformazione. Pertanto, le interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame con le proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione sono improbabili. 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.

La cimetidina ha determinato una riduzione della clearance renale del pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei tubuli renali. Pertanto, i farmaci che inibiscono questa via di eliminazione renale attiva, o che sono eliminati tramite questa via, quali la cimetidina e la amantadina, possono interagire con il pramipexolo determinando una diminuzione della clearance di uno dei due o di entrambi i farmaci. Quando questi farmaci vengono somministrati contemporaneamente al pramipexolo deve essere valutata l'eventuale riduzione della dose di pramipexolo.

Quando il pramipexolo è somministrato in associazione con levodopa, si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di mantenere costante il dosaggio di altri medicinali antiparkinsoniani durante l'incremento della dose di pramipexolo.

A causa di possibili effetti additivi, si deve raccomandare attenzione quando i pazienti assumono altri farmaci sedativi o alcool in associazione a pramipexolo.

Deve essere evitata la co-somministrazione di farmaci antipsicotici e di pramipexolo (vedere paragrafo 4.4), ad esempio se ci si aspetta che si manifestino effetti antagonistici.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gli effetti sulla gravidanza e sull'allattamento non sono stati studiati nell'uomo. 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). Il pramipexolo non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario, cioè se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

Poiché il trattamento con pramipexolo inibisce la secrezione della prolattina nell'uomo, ci si aspetta una inibizione della lattazione.

Non è stata studiata nelle donne l'escrezione di pramipexolo nel latte materno. Nel ratto, la concentrazione di principio attivo correlata alla radioattività era maggiore nel latte materno rispetto al plasma.

In assenza di dati clinici nell'uomo, il pramipexolo non deve essere usato durante l'allattamento al seno. Tuttavia, se il suo uso fosse necessario, l'allattamento deve essere interrotto.

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

Il pramipexolo può avere effetti significativi sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchinari.

Possano manifestarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con pramipexolo che presentano sonnolenza e/o colpi di sonno ad esordio improvviso devono essere informati di non guidare né di intraprendere attività in cui uno stato di vigilanza alterato potrebbe porre loro o altri a rischio di gravi incidenti o morte (ad esempio, azionare macchinari) 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

Eventi avversi attesi

Con l'uso di pramipexolo sono attese le seguenti reazioni avverse: sogni anomali, amnesia, sintomi comportamentali dei disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni come alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità e gioco d'azzardo patologico; confusione, stipsi, manie, capogiri, discinesia, dispnea, affaticamento, allucinazioni, cefalea, ipercinesia, iperfagia, ipotensione, insonnia, alterazioni della libido, nausea, paranoia, edema periferico, polmonite, prurito, eruzioni cutanee ed altre manifestazioni di ipersensibilità; irrequietezza, sonnolenza, episodi di sonno improvvisi, sincope, disturbi della vista incluse visione offuscata e acutezza visiva ridotta, vomito, perdita di peso e aumento di peso.

Sulla base dell'analisi dei dati accorpati degli studi controllati verso placebo, che comprendevano un totale di 1923 pazienti trattati con pramipexolo e 1354 pazienti trattati con placebo, sono state frequentemente riportate reazioni avverse da farmaco in entrambi i gruppi. Il 63% dei pazienti trattati con pramipexolo e il 52% dei pazienti trattati con placebo ha riportato almeno una reazione avversa.

Le tabelle 1 e 2 mostrano la frequenza delle reazioni avverse da farmaco relative agli studi clinici controllati verso placebo nella malattia di Parkinson e nella Sindrome delle Gambe senza Riposo. Le reazioni avverse riportate in queste tabelle corrispondono agli eventi che si

sono verificati nello 0,1% o più dei pazienti trattati con pramipexolo e sono state riportate significativamente più spesso nei pazienti che assumevano pramipexolo che in quelli che assumevano il placebo, o dove l'evento sia stato ritenuto clinicamente importante. Tuttavia, la maggioranza delle reazioni avverse comuni sono comunque state da lievi a moderate, si sono manifestate all'inizio della terapia e sono andate in gran parte scomparendo al proseguire della terapia.

All'interno della classificazione per organi e sistemi, le reazioni avverse sono elencate per frequenza (numero di pazienti che ci si aspetta manifestino la reazione), usando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10.000$); frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Malattia di Parkinson, eventi avversi più comuni

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate ($\geq 5\%$) nei pazienti con la malattia di Parkinson, più frequenti in seguito al trattamento con pramipexolo che con placebo sono state nausea, discinesia, ipotensione, capogiri, sonnolenza, insonnia, stipsi, allucinazioni, cefalea ed affaticamento. L'incidenza della sonnolenza aumenta con dosi superiori a 1,5 mg al giorno (vedere paragrafo 4.2). Le reazioni avverse al farmaco più frequenti in associazione a levodopa sono state la discinesie. All'inizio del trattamento può manifestarsi ipotensione, soprattutto se si aumenta troppo velocemente la dose di pramipexolo.

Tabella 1: Malattia di Parkinson

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse al farmaco
Infezioni ed infestazioni	
Non comune	polmonite
Disturbi psichiatrici	
Comune	Sogni anomali, confusione, allucinazioni, insonnia, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni; irrequietezza
Non comune	Manie, disturbi della libido, paranoia; shopping compulsivo, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico
Frequenza non nota	Alimentazione incontrollata, iperfagia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Capogiri, discinesia, sonnolenza
Comune	Cefalea, amnesia
Non comune	Ipercinesia, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope
Patologie dell'occhio	
Comune	Disturbi della vista inclusi visione offuscata e acutezza visiva ridotta
Patologie vascolari	
Molto comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea
Comune	Stipsi, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	

Non comune	Ipersensibilità, prurito, eruzioni cutanee
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Affaticamento, edema periferico
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento di peso
Comune	Perdita di peso

Sindrome delle Gambe senza Riposo, eventi avversi più comuni

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate ($\geq 5\%$) nei pazienti con la Sindrome delle Gambe senza Riposo trattati con pramipexolo sono state nausea, cefalea, capogiri ed affaticamento. La nausea e l'affaticamento sono stati riportati più spesso nei pazienti di sesso femminile trattati con pramipexolo (20,8% e 10,5%, rispettivamente) che in quelli di sesso maschile (6,7% e 7,3%, rispettivamente).

Tabella 2: Sindrome delle Gambe senza Riposo

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse al farmaco
Infezioni ed infestazioni	
Frequenza non nota	Polmonite
Disturbi psichiatrici	
Comune	Sogni anomali, insonnia
Non comune	Confusione, allucinazioni, disturbi della libido, irrequietezza
Frequenza non nota	Sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni quali alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità e gioco d'azzardo patologico; manie, iperfagia, paranoia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Capogiri, cefalea, sonnolenza
Non comune	Episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope
Frequenza non nota	Discinesia, ipercinesia, amnesia
Patologie dell'occhio	
Non comune	Disturbi visivi inclusi visione offuscata e acutezza visiva ridotta
Patologie vascolari	
Non comune	Ipotensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Nausea
Comune	Stipsi, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Ipersensibilità, prurito, eruzioni cutanee
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	Affaticamento
Non comune	Edema periferico
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento di peso; perdita di peso

Sonnolenza

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

Disturbi della libido

Il pramipexolo può essere a volte associato a disturbi della libido (aumento o diminuzione).

Disturbi del controllo degli impulsi e comportamenti compulsivi

È stato riportato che i pazienti trattati con farmaci agonisti della dopamina per la malattia di Parkinson, incluso il pramipexolo, in particolare a dosi elevate, hanno manifestato segni di gioco d'azzardo patologico, aumento della libido ed ipersessualità, generalmente reversibili con riduzione della dose o interruzione del trattamento (vedere anche paragrafo 4.4).

In uno studio trasversale di screening retrospettivo e caso-controllo su 3090 pazienti con la malattia di Parkinson, il 13,6% di tutti i pazienti in trattamento con farmaci dopaminergici o non dopaminergici aveva manifestato sintomi di un disturbo del controllo degli impulsi durante gli ultimi sei mesi. Le manifestazioni osservate includevano gioco d'azzardo patologico, acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata e comportamento sessuale compulsivo (ipersessualità). Possibili fattori di rischio indipendenti per i disturbi del controllo degli impulsi includevano trattamenti con farmaci dopaminergici e dosi più elevate di farmaci dopaminergici, età inferiore ai 65 anni, il non essere sposato e una anamnesi familiare dichiarata di predisposizione al gioco d'azzardo.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza clinica di sovradosaggio massiccio. Le reazioni avverse più attese dovrebbero essere quelle correlate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, inclusi nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto prestabilito per il sovradosaggio da agonista dopaminergico. Se si presentano segni di stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere indicato l'uso di un agente neurolettico. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto abbinate a lavanda gastrica, somministrazione di fluidi per via endovenosa, somministrazione di carbone attivo e monitoraggio elettrocardiografico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC05

Il pramipexolo è un agonista della dopamina che si lega con selettività e specificità elevate ai recettori dopaminergici della sottofamiglia D₂, presentando affinità preferenziale per i recettori D₃; è inoltre dotato di attività intrinseca completa.

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

Il meccanismo d'azione del pramipexolo nel trattamento della Sindrome delle Gambe senza Riposo non è noto. L'evidenza neurofarmacologica suggerisce il coinvolgimento del sistema dopaminergico primario.

Una diminuzione dose-dipendente della prolattina è stata osservata in volontari sani.

Studi clinici nella Malattia di Parkinson

Nei pazienti, il pramipexolo allevia i segni ed i sintomi della malattia idiopatica di Parkinson.

Gli studi clinici controllati hanno coinvolto circa 2100 pazienti. Di questi, circa 900 erano nello stadio più avanzato della malattia, ricevevano terapia concomitante con levodopa e soffrivano di complicazioni motorie.

Nella malattia di Parkinson in fase iniziale e in fase avanzata, l'efficacia di pramipexolo negli studi clinici controllati si è mantenuta per circa sei mesi. Negli studi di follow-up in aperto durati più di tre anni non si è osservata alcuna diminuzione dell'efficacia. In uno studio clinico controllato in doppio cieco della durata di 2 anni, il trattamento iniziale con pramipexolo ha ritardato significativamente la comparsa di complicazioni motorie e, in confronto al trattamento iniziale con levodopa, ne ha ridotto la frequenza. Il ritardo delle complicazioni motorie ottenuto con il pramipexolo deve essere controbilanciato con un maggiore miglioramento della funzionalità motoria riscontrabile con levodopa (come misurato dalla variazione media del punteggio dell'UPDRS). L'incidenza complessiva di allucinazioni e sonnolenza è stata generalmente più elevata nella fase di incremento posologico del gruppo pramipexolo. Durante la fase di mantenimento non si è tuttavia osservata alcuna differenza significativa. Questi aspetti vanno presi in considerazione all'inizio del trattamento con pramipexolo in pazienti con la malattia di Parkinson.

Studi clinici nella Sindrome delle Gambe senza Riposo

L'efficacia del pramipexolo è stata valutata in quattro studi clinici controllati con placebo su circa 1000 pazienti con la Sindrome delle Gambe senza Riposo idiopatica di grado da moderato a molto grave. L'efficacia è stata dimostrata in studi controllati in pazienti trattati per un periodo di fino a 12 settimane. Il perdurare dell'effetto non è stato sufficientemente accertato.

I parametri primari per valutare l'efficacia dei risultati sono stati la variazione media rispetto al basale nella scala di misurazione della Sindrome delle Gambe senza Riposo (IRLS) e l'impressione miglioramento clinico globale (CGI-I). Per entrambi gli endpoint 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 rispetto al placebo. Dopo 12 settimane di trattamento il punteggio del valore basale IRLS era migliorato da 23,5 a 14,1 punti per il placebo e da 23,4 a 9,4 punti per il pramipexolo (dosi combinate). La differenza media aggiustata era di -4,3 punti (CI 95% -6,4; -2,1 punti, $p < 0,0001$). La percentuale dei responder CGI-I (migliorati, molto migliorati) erano il 51,2% ed il 72,0% per il placebo e per il pramipexolo (differenza 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$) rispettivamente. L'efficacia è stata osservata con 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno dopo la prima settimana di trattamento.

In uno studio di polisonnografia di 3 settimane controllato verso placebo, il pramipexolo ha ridotto significativamente il numero di movimenti periodici degli arti durante il tempo di permanenza a letto.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Nell'uomo, il legame proteico del pramipexolo è molto basso (< 20%) e il volume di distribuzione è elevato (400 L). Nel ratto si sono osservate elevate concentrazioni nei tessuti cerebrali (circa 8 volte superiori rispetto al plasma).

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

L'escrezione renale di pramipexolo immodificato è la principale via di eliminazione. Circa il 90% di una dose marcata con ¹⁴C viene escreto attraverso i reni e meno del 2% viene rinvenuto nelle feci. La clearance totale del pramipexolo è di circa 500 ml/min e la clearance renale è di circa 400 ml/min. L'emivita di eliminazione (t_{1/2}) varia tra 8 ore nei giovani e 12 ore negli anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno mostrato che il pramipexolo esercita effetti funzionali, coinvolgendo principalmente il Sistema Nervoso Centrale e l'apparato riproduttivo femminile, probabilmente a causa di un suo eccessivo effetto farmacodinamico.

Nelle cavie sono state osservate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca, mentre nella scimmia è stata notata una tendenza verso un effetto ipotensivo.

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

Il pramipexolo non è risultato genotossico. In uno studio di carcinogenesi, ratti maschi hanno sviluppato iperplasia e adenomi delle cellule di Leydig, attribuibili all'effetto inibitorio sulla prolattina esercitato dal pramipexolo. Ciò non ha rilevanza clinica nell'uomo. Lo stesso studio ha anche evidenziato che, a dosi di 2 mg/kg (di sale) o più elevate, il pramipexolo era associato a degenerazione della retina nel ratto albino. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nel ratto con pigmentazione normale, né in uno studio di carcinogenesi della durata di 2 anni nel topo albino o in qualunque altra specie studiata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo E421
Amido di mais
Povidone – K29/32
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PA-Al-PVC

30 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Ranbaxy Italia S.p.A.
Piazza Filippo Meda, 3
20121 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE/I ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pramipexolo Ranbaxy 0,18 mg compresse – 30 compresse AIC N. 040253015/M
Pramipexolo Ranbaxy 0,18 mg compresse – 100 compresse AIC N. 040253027/M
Pramipexolo Ranbaxy 0,7 mg compresse – 30 compresse AIC N. 040253039/M
Pramipexolo Ranbaxy 0,7 mg compresse – 100 compresse AIC N. 040253041/M

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO