

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pramipexolo Bluefish 0,18 mg compresse

Pramipexolo Bluefish 0,7 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Nota:

Le dosi di pramipexolo pubblicate in letteratura si riferiscono alla forma salina.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa

Dosaggio (mg base)	Aspetto
0,18	Compresse bianche, ovali, 9 mm x 4,5 mm, non rivestite con linea di frattura
0,7	Compresse bianche, rotonde, 9,5 mm di diametro, non rivestite con linea di frattura e con impresso "PA" su entrambe le metà di un lato e lisce sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali .

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pramipexolo Bluefish è indicato negli adulti per il trattamento dei segni e sintomi del morbo di Parkinson idiopatico, sia da solo (senza levodopa) o in associazione a levodopa, cioè nel corso della malattia, in fase avanzata quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa discontinuo e si verificano fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on-off").

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Morbo di Parkinson

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

Trattamento iniziale:

Le dosi devono essere aumentate gradualmente partendo da una dose iniziale di 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno ed aumentate successivamente ogni 5 - 7 giorni. La dose deve essere titolata in modo da raggiungere il massimo effetto terapeutico, purchè i pazienti non siano esposti ad effetti indesiderati intollerabili.

Schema Posologico di pramipexolo				
Settimana	Dose (mg di base)	Dose Giornaliera (mg di base)	Dose Totale (mg di sale)	Dose 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 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 considerare che l'incidenza di sonnolenza aumenta a dosi superiori a 1,5 mg (di sale) al giorno (vedere paragrafo 4.8).

Trattamento di mantenimento:

La dose individuale di pramipexolo è compresa tra 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) fino ad un massimo di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. In studi pilota durante la fase di incremento della dose, l'efficacia è stata dimostrata partendo da una dose giornaliera di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale). Ulteriori aggiustamenti della dose devono essere effettuati tenendo conto della risposta clinica e dell'insorgenza di reazioni avverse. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti è stato trattato a dosi inferiori a 1,1 mg di base (1,5 mg di sale). Nel morbo di Parkinson in fase avanzata, le dosi di pramipexolo superiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale) al giorno possono essere utili per i pazienti nei quali si desidera ridurre la terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento della dose che durante il trattamento di mantenimento con pramipexolo, in base alle reazioni individuali dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento:

La brusca interruzione della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di sindrome neurolettica maligna. Il pramipexolo deve essere diminuito gradualmente nell'ordine di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno, fino a che la dose giornaliera non sia ridotta 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).

Pazienti con compromissione della funzionalità renale:

L'eliminazione del pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. Per l'inizio della terapia si suggerisce il seguente schema posologico:

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

Nei pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min, la dose giornaliera iniziale di pramipexolo deve essere somministrata in due dosi suddivise, cominciando con 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 pramipexolo base (2,25 mg di sale).

Nei pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min, la dose giornaliera di pramipexolo deve essere somministrata in dose singola, cominciando con 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 pramipexolo base (1,5 mg di sale).

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, la dose giornaliera di pramipexolo deve essere ridotta della stessa percentuale di diminuzione della clearance della creatinina, cioè se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, la dose giornaliera di pramipexolo deve essere ridotta del 30%. La dose giornaliera può essere somministrata in due dosi divise se la clearance della creatinina è compresa tra 20 e 50 ml/min, e in dose singola se è inferiore a 20 ml/min.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Non è probabilmente necessario modificare il dosaggio nei pazienti con insufficienza epatica, poiché circa il 90% del principio attivo assorbito viene escreto attraverso i reni. Tuttavia, la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di pramipexolo non è stata studiata.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Pramipexolo nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Pramipexolo nella popolazione pediatrica in relazione alla malattia di Parkinson.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere assunte per via orale, ingerite con acqua, e possono essere assunte sia a stomaco pieno che a stomaco vuoto.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Quando pramipexolo compresse viene prescritto in pazienti con morbo di Parkinson affetti da compromissione della funzionalità renale, si suggerisce una riduzione della dose come descritto nel paragrafo 4.2.

Allucinazioni

Le allucinazioni rappresentano un noto effetto collaterale del trattamento con agonisti della dopamina e levodopa. I pazienti devono essere informati del possibile verificarsi di allucinazioni (soprattutto di tipo visivo).

Discinesia

Nella fase avanzata del morbo di Parkinson, in associazione al trattamento con levodopa, può manifestarsi discinesia durante la fase iniziale di titolazione di pramipexolo. Se ciò si verifica, la dose di levodopa deve essere ridotta.

Comparsa improvvisa di sonnolenza

Pramipexolo è stato associato a sonnolenza ed episodi di sonno ad insorgenza improvvisa, specie nei pazienti con morbo di Parkinson. L'insorgenza improvvisa di sonno durante le attività diurne,

talvolta in maniera non cosciente o segni premonitori, è stata riportata non comunemente. I pazienti devono essere informati di ciò ed avvertiti di prestare cautela nella guida di veicoli o utilizzo di macchinari durante il trattamento con pramipexolo. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di rapida insorgenza di sonno devono astenersi dal guidare veicoli o utilizzare macchinari. Inoltre, può essere considerata la riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa dei possibili effetti additivi, si deve prestare cautela se i pazienti stanno assumendo altri medicinali sedativi o alcol in associazione al pramipexolo (vedere paragrafi 4.5, 4.7 e paragrafo 4.8).

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti dovrebbero essere monitorati regolarmente in merito allo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi li assiste devono essere informati che i sintomi comportamentali dei disturbi del controllo degli impulsi, incluso gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spesa o acquisto compulsivo, alimentazione incontrollata e il mangiare compulsivo, possono manifestarsi nei pazienti trattati con agonisti dopaminergici incluso Pramipexolo Bluefish. Dovrebbe quindi essere presa in considerazione una riduzione della dose/sospensione graduale se questi sintomi si sviluppano.

Pazienti con disturbi psicotici

I pazienti con disturbi psicotici devono essere trattati con agonisti dopaminergici solo se i potenziali benefici superano i rischi. La co-somministrazione di farmaci antipsicotici con pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

Controlli oftalmologici

Si raccomandano controlli oftalmologici ad intervalli regolari o qualora si verificano alterazioni della vista.

Gravi malattie cardiovascolari

In caso di grave malattia cardiovascolare è necessaria particolare attenzione. Si raccomanda di monitorare la pressione sanguigna, soprattutto all'inizio del trattamento, a causa del rischio generale di ipotensione posturale associato alla terapia dopaminergica.

Sindrome neurolettica maligna

A seguito di brusca interruzione della terapia dopaminergica sono stati riportati sintomi indicativi di sindrome neurolettica maligna (vedere paragrafo 4.2).

Peggioramento

Dati riportati in letteratura indicano che il trattamento di altre indicazioni con medicinali dopaminergici può indurre un peggioramento. Il peggioramento comporta l'insorgenza dei sintomi anticipata alla sera (o persino al pomeriggio), esacerbazione della sintomatologia e diffusione dei sintomi fino al coinvolgimento di altre estremità. Il fenomeno del peggioramento è stato specificatamente studiato in uno studio clinico controllato della durata di 26 settimane. Il peggioramento è stato osservato nell'11,8% dei pazienti del gruppo trattato con pramipexolo (N = 152) e nel 9,4% dei pazienti del gruppo placebo (N = 149). L'analisi di Kaplan-Meier che ha valutato il tempo alla comparsa del peggioramento non ha evidenziato differenze significative tra il gruppo di trattamento con pramipexolo e quello con placebo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Legame alle proteine plasmatiche

Il legame del pramipexolo con le proteine plasmatiche è molto basso (< 20%), e la biotrasformazione osservata nell'uomo è minima. Pertanto, risultano improbabili interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame con le proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante

biotrasformazione. Poichè gli anticolinergici vengono eliminati principalmente per biotrasformazione, la possibilità di un'interazione è limitata, sebbene non siano stati eseguiti studi specifici di interazione con anticolinergici. Non c'è interazione farmacocinetica con selegilina e levodopa.

Inibitori/competitori della via di eliminazione renale attiva

La cimetidina ha determinato una riduzione della clearance renale del pramipexolo di circa il 34%, 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 vengono eliminati tramite questa via, come la cimetidina, l'amantadina, la mexiletina, la zidovudina, il cisplatino, la chinina e la procainamide possono interagire con il pramipexolo, causando una diminuzione della clearance del pramipexolo. Deve quindi essere considerata la riduzione della dose di pramipexolo in caso di somministrazione concomitante di questi medicinali con pramipexolo.

Combinazioni con levodopa

Quando pramipexolo viene somministrato in associazione a levodopa, si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e mantenere costante la dose degli altri farmaci anti-parkinsoniani durante l'incremento della dose di pramipexolo.

A causa dei possibili effetti additivi, si raccomanda cautela nel caso in cui i pazienti assumano altri medicinali sedativi o alcol in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.4, 4.7 e 4.8).

Medicinali antipsicotici

La co-somministrazione di farmaci antipsicotici con pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4), se ad esempio sono attesi effetti antagonisti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'effetto sulla gravidanza e l'allattamento al seno non è stato studiato nell'uomo. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma ha evidenziato embriotossicità nel ratto a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3). Pramipexolo non deve essere utilizzato durante la gravidanza se non strettamente necessario, cioè se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

Allattamento al seno

Poichè il trattamento con pramipexolo inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare inibizione della lattazione. L'escrezione di pramipexolo nel latte materno umano non è stata studiata. Nel ratto, la concentrazione di principio attivo radiomarcato è risultata superiore nel latte materno rispetto al plasma.

Non essendo disponibili dati clinici nell'uomo, pramipexolo non deve essere utilizzato durante l'allattamento al seno. Tuttavia, se il suo uso fosse considerato inevitabile, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

Fertilità

Non sono stati effettuati studi relativi agli effetti sulla fertilità umana. Negli studi sugli animali il pramipexolo ha alterato i cicli estrali e ridotto la fertilità femminile, come atteso per un agonista della dopamina. Tuttavia, questi studi non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità maschile.

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

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

Possano manifestarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti trattati con pramipexolo che presentano sonnolenza e/o episodi di sonno improvvisi devono essere informati di astenersi dalla guida di veicoli o dall'esecuzione di attività in cui un insufficiente stato di vigilanza potrebbe mettere loro stessi o altri in serio pericolo di lesioni o morte (per es. macchinari in funzione), fino a quando tali episodi ricorrenti e la sonnolenza si siano risolti (vedere anche i paragrafi 4.4, 4.5 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Reazioni avverse attese

Dopo l'uso di Pramipexolo sono attese le seguenti reazioni avverse: sogni inconsueti, amnesia, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e comportamenti compulsivi come alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità e gioco d'azzardo patologico; insufficienza cardiaca, confusione, stipsi, delirio, capogiri, discinesia, dispnea, affaticamento, allucinazioni, cefalea, singhiozzo, ipercinesia, iperfagia, ipotensione, inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico, insonnia, alterazioni della libido, nausea, paranoia, edema periferico, polmonite, prurito, eruzione cutanea, ed altre reazioni di ipersensibilità; irrequietezza, sonnolenza, improvvisa insorgenza di sonno, sincope, compromissione della vista, inclusi diplopia, visione offuscata e riduzione dell'acuità visiva, vomito, perdita di peso, incluso diminuzione dell'appetito, incremento di peso.

Sulla base dell'analisi dei dati complessivi degli studi controllati verso placebo, comprendenti un totale di 1923 pazienti trattati con pramipexolo e 1354 pazienti trattati con placebo, le reazioni avverse sono state riportate frequentemente 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 al farmaco.

Le Tabelle 1 e 2 mostrano la frequenza delle reazioni avverse osservate negli studi clinici controllati verso placebo sia per il morbo di Parkinson che nelle altre indicazioni. 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 osservate significativamente più spesso nei pazienti trattati con pramipexolo rispetto a quelli trattati con placebo, o quando la reazione è stata considerata clinicamente rilevante. La maggioranza delle reazioni avverse comuni era di intensità da lieve a moderata, si manifestava solitamente all'inizio della terapia e tendeva a scomparire con la continuazione del trattamento.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate secondo la frequenza (numero stimato di pazienti che manifesta 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 ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$).

Morbo di Parkinson, reazioni avverse più comuni

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente ($\geq 5\%$) riportate nei pazienti con morbo di Parkinson e osservate più spesso nei soggetti trattati con pramipexolo rispetto a quelli trattati con placebo sono state nausea, discinesia, ipotensione, capogiri, sonnolenza, insonnia, stipsi, allucinazioni, cefalea ed affaticamento. L'incidenza della sonnolenza aumenta a dosi superiori a 1,5 mg di pramipexolo sale al giorno (vedere paragrafo 4.2). Una reazione avversa più frequentemente osservata in associazione con levodopa è stata la discinesia. L'ipotensione può manifestarsi

all'inizio del trattamento, specialmente se la titolazione di pramipexolo avviene troppo velocemente.

Tabella 1: Morbo di Parkinson

Classificazione per Sistema e Organo	Reazione Avversa al Farmaco
Infezioni ed infestazioni	
Non comune	polmonite
Patologie endocrine	
Non comune	inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico ¹
Disturbi psichiatrici	
Comune	sogni inconsueti, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e comportamenti compulsivi, confusione, allucinazioni, insonnia
Non comune	alimentazione incontrollata ¹ , shopping compulsivo, delirio, iperfagia ¹ , ipersessualità, alterazioni della libido, paranoia, gioco d'azzardo patologico, irrequietezza
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	capogiri, discinesia, sonnolenza
Comune	cefalea
Non comune	amnesia, ipercinesia, insorgenza improvvisa di episodi di sonno, sincope
Patologie dell'occhio	
Comune	compromissione della vista inclusi diplopia, visione offuscata e riduzione dell'acuità visiva
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, eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	affaticamento, edema periferico
Esami diagnostici	
Comune	perdita di peso incluso diminuzione dell'appetito
Non comune	aumento di peso

¹ Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-commercializzazione. La categoria di frequenza assegnabile a tale evento con una certezza del 95% non è maggiore di "non comune", ma potrebbe anche essere minore. Non è possibile fornire una stima precisa della frequenza, poiché questo effetto indesiderato non è incluso nel database relativo a studi clinici condotti su 2.762 pazienti con malattia di Parkinson trattati con pramipexolo.

Altre indicazioni, reazioni avverse più comuni

Le reazioni avverse al farmaco più frequentemente ($\geq 5\%$) riportate nei pazienti con altre indicazioni trattati con pramipexolo sono state nausea, cefalea, capogiri e affaticamento. La nausea e l'affaticamento sono state riportate più spesso nelle pazienti di sesso femminile trattate con pramipexolo (rispettivamente 20,8% e 10,5%) rispetto ai maschi (rispettivamente 6,7% e 7,3%).

Tabella 2: Altre indicazioni

Classificazione per Sistema e Organo	Reazione Avversa al Farmaco
Infezioni ed infestazioni	
Non comune	polmonite
Patologie endocrine	
Non comune	inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico ¹
Disturbi psichiatrici	
Comune	sogni inconsueti, insonnia
Non comune	sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e comportamentali compulsivi come alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità e gioco d'azzardo patologico ¹ , confusione, delirio ¹ , allucinazioni, iperfagia ¹ , alterazioni della libido, paranoia ¹ , agitazione
Patologie del sistema nervoso	
Comune	capogiri, cefalea, sonnolenza
Non comune	amnesia ¹ , discinesia, ipercinesia ¹ , insorgenza improvvisa di episodi di sonno, sincope
Patologie dell'occhio	
Non comune	compromissione della vista, inclusi diplopia, visione offuscata e riduzione dell'acuità visiva
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, eruzione cutanea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Comune	affaticamento
Non comune	edema periferico
Esami diagnostici	
Non comune	perdita di peso, incluso diminuzione dell'appetito, aumento di peso

¹ Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-commercializzazione. La categoria di frequenza assegnabile a tale evento con una certezza del 95% non è maggiore di "non comune", ma potrebbe anche essere minore. Non è possibile fornire una stima precisa della frequenza, poiché questo effetto indesiderato non è incluso nel database relativo a studi clinici condotti su 1.395 pazienti con altre indicazioni trattati con pramipexolo.

Sonnolenza

Pramipexolo è comunemente associato a sonnolenza ed è stato associato non comunemente ad eccessiva sonnolenza diurna ed episodi di sonno ad insorgenza improvvisa (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, spesa o acquisto compulsivo, alimentazione incontrollata e il mangiare compulsivo possono insorgere in pazienti trattati con agonisti dopaminergici compreso Pramipexolo Bluefish (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio trasversale, di screening retrospettivo e caso-controllo condotto su 3090 pazienti con morbo di Parkinson, il 13,6% di tutti i pazienti trattati con dopaminergici o non-dopaminergici manifestava sintomi di disturbo del controllo degli impulsi durante gli ultimi sei mesi. 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 più giovane (≤ 65 anni), non essere sposati e storia familiare di gioco d'azzardo patologico riferita dal paziente.

Insufficienza cardiaca

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

4.9 Sovradosaggio

Non c'è esperienza clinica di sovradosaggio massivo. Le reazioni avverse attese dovrebbero essere quelle correlate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, comprendenti nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione ed ipotensione. Non esiste un antidoto prestabilito per il sovradosaggio di un agonista dopaminergico. Se sono presenti segni di stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere indicata la somministrazione di un neurolettico. La gestione del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, fluidi per via endovenosa, somministrazione di carbone attivo e monitoraggio elettrocardiografico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Il pramipexolo è un agonista della dopamina che si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D2 della dopamina, nella quale ha affinità preferenziale per i recettori D3 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 ed il turnover di dopamina.

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica nel morbo di Parkinson

Il pramipexolo allevia nei pazienti i segni e i sintomi del morbo di Parkinson idiopatico. Gli studi clinici controllati verso placebo hanno coinvolto circa 1800 pazienti con patologia compresa tra gli stadi I – V di Hoehn e Yahr trattati con pramipexolo. Di questi, circa 1000 si trovavano in stadi più avanzati della malattia, ricevevano terapia concomitante con levodopa e soffrivano di complicazioni di tipo motorio.

Nel morbo di Parkinson in fase iniziale ed avanzata, l'efficacia del pramipexolo negli studi clinici controllati si è mantenuta per circa sei mesi. Nel corso di studi continuativi open label durati per oltre tre anni, non sono stati osservati segni di diminuzione dell'efficacia. In uno studio clinico controllato in doppio-cieco della durata di 2 anni, il trattamento iniziale con pramipexolo ha significativamente ritardato l'insorgenza di complicazioni motorie e, confrontando il trattamento iniziale con levodopa, ha ridotto la loro comparsa. Il ritardo delle complicanze motorie ottenuto con il pramipexolo deve essere bilanciato da un miglioramento più marcato della funzionalità motoria ottenuto con la levodopa (come misurato dalla variazione media del punteggio dell'UPDRS). L'incidenza complessiva di allucinazioni e sonnolenza è apparsa generalmente più elevata nella fase di titolazione nel gruppo trattato con pramipexolo. Tuttavia non sono state osservate differenze significative durante la fase di mantenimento. Questi aspetti dovrebbero essere presi in considerazione quando si inizia un trattamento con pramipexolo nei pazienti con morbo 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).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il pramipexolo viene assorbito rapidamente e completamente dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è maggiore del 90% e le concentrazioni plasmatiche massime si raggiungono dopo 1-3 ore. L'assunzione concomitante di cibo non riduce l'entità dell'assorbimento di pramipexolo ma ne riduce la velocità. Il pramipexolo mostra una cinetica lineare e una bassa variabilità tra 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 sono state osservate elevate concentrazioni a livello dei tessuti cerebrali (circa 8 volte rispetto al plasma).

Biotrasformazione

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

Eliminazione

La principale via di eliminazione del pramipexolo in forma immodificata è l'escrezione renale. Circa il 90% della dose di ¹⁴C marcato assorbito viene escreta attraverso i reni, mentre 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 da 8 ore nei giovani a 12 ore negli anziani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicità a dose ripetuta hanno mostrato che il pramipexolo esercita effetti funzionali, che coinvolgono principalmente il SNC ed il sistema riproduttivo femminile, derivanti probabilmente dall'eccessivo effetto farmacodinamico del pramipexolo.

Nella cavia sono state osservate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca, mentre nella scimmia si è rilevata la tendenza ad un effetto ipotensivo.

I potenziali effetti 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 osservata embriotossicità nel ratto a dosi tossiche per la madre. In considerazione delle specie animali studiate e dei limitati parametri valutati, gli effetti avversi del pramipexolo sulla gravidanza e sulla fertilità maschile non sono stati ancora completamente chiariti.

Nel ratto è stato osservato un ritardo dello sviluppo sessuale (ossia della separazione del prepuzio e dell'apertura della vagina). La rilevanza di questi dati nell'uomo 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. Questa osservazione non è clinicamente rilevante nell'uomo. Lo stesso studio ha mostrato anche che, a dosi di 2 mg/kg (di sale) e superiori, il pramipexolo è associato a degenerazione retinica nel ratto albino. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nel ratto normalmente pigmentato, nè in uno studio di carcinogenesi a 2 anni nel topo albino o in tutte le altre specie studiate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

mannitolo,
amido di mais,
silice colloidale anidra,
povidone (K-29/32),
magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister di alluminio contenente 30 o 100 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bluefish Pharmaceuticals AB
Torsgatan 11111 23 Stoccolma
Svezia

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

039843014 - " 0,18 mg compresse " 30 compresse in blister Al

039843026 - " 0,18 mg compresse " 100 compresse in blister Al

039843038 - " 0,7 mg compresse " 100 compresse in blister Al

039843040 - " 0,7 mg compresse" 30 compresse in blister Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

14/12/2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Luglio 2013