

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pramipexolo Aurobindo 0,088 mg compresse

Pramipexolo Aurobindo 0,18 mg compresse

Pramipexolo Aurobindo 0,35 mg compresse

Pramipexolo Aurobindo 0,7 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

Nota:

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 Aurobindo 0,088 mg compresse:

Compresse da bianche a quasi bianche, rotonde [diametro di 5,5 mm], piatte, con i bordi smussati, non rivestite, con impresso 'Y' su un lato e '41' sull'altro lato.

Pramipexolo Aurobindo 0,18 mg compresse:

Compresse da bianche a quasi bianche, ovali, biconcave, con i bordi smussati, non rivestite, con impresso 'Y' e '42' separati da una linea di incisione su un lato e lisce e con linea di incisione sull'altro lato. La dimensione è 6,5 x 4,5 mm.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Pramipexolo Aurobindo 0,35 mg compresse:

Compresse da bianche a quasi bianche, ovali, biconcave, con i bordi smussati, non rivestite, con impresso 'Y' e '43' separati da una linea di incisione su un lato e lisce e con linea di incisione sull'altro lato. La dimensione è 8.2 mm X 5.8 mm.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

Pramipexolo Aurobindo 0,7 mg compresse:

Compresse da bianche a quasi bianche, rotonde [diametro di 9,3 mm], piatte, con i bordi smussati, non rivestite, con impresso 'Y' e '45' separati da una linea di incisione su un lato e lisce con linea di incisione sull'altro lato.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Pramipexolo Aurobindo è indicato negli adulti 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, in fase avanzata quando l'effetto della levodopa svanisce o diventa inconsistente ed insorgono fluttuazioni dell'effetto terapeutico (fluttuazioni di fine dose o "on/off").

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Malattia di Parkinson

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

Trattamento iniziale

Le dosi devono essere aumentate gradualmente iniziando da una dose di 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 Aurobindo				
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 di base (0,75 mg di sale) ad intervalli settimanali fino ad una dose massima di 3,3 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Comunque, si rende noto che a dosi superiori a 1,5 mg/die (di sale) i casi di sonnolenza sono più frequenti (vedere paragrafo 4.8).

Trattamento di mantenimento

La dose individuale di pramipexolo per ciascun paziente deve essere compresa nell'intervallo 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. Durante un incremento della dose in studi pivotali, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da un dosaggio di 1,1 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche del dosaggio devono essere effettuate tenendo conto della risposta clinica e dell'incidenza delle reazioni avverse. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti è stato trattato con dosaggi 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 del dosaggio di Pramipexolo Aurobindo, 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

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 iniziale di Pramipexolo Aurobindo deve essere 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 pramipexolo base (2,25 mg di sale).

In pazienti con clearance della creatinina minore di 20 ml/min la dose giornaliera di Pramipexolo Aurobindo deve essere somministrata in dose unica, partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno. La dose massima giornaliera di 1,1 mg di pramipexolo base (1,5mg di sale) non deve essere superata.

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, la dose giornaliera di Pramipexolo Aurobindo 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 Aurobindo 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 stata studiata la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di pramipexolo

Popolazione pediatrica

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

Sindrome delle Gambe senza Riposo

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

Tabella di dosaggio di Pramipexolo Aurobindo		
Fase di titolazione	Dose serale una volta al giorno (mg di base)	Dose serale una volta al giorno (mg di sale)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* se necessario		

La risposta del paziente deve essere valutata dopo 3 mesi di trattamento e deve essere riconsiderata la necessità di continuare il trattamento. Se il trattamento viene interrotto per più di pochi giorni, esso deve essere iniziato nuovamente con la titolazione della dose secondo quanto sopra indicato.

Interruzione del trattamento

Poiché la dose giornaliera per il trattamento della Sindrome delle Gambe senza Riposo non supera 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) la somministrazione di Pramipexolo Aurobindo può essere sospesa senza graduale riduzione. In uno studio controllato verso placebo della durata di 26 settimane, dopo brusca interruzione del trattamento, è stato riscontrato un effetto di rimbalzo dei sintomi della Sindrome delle

Gambe senza Riposo (peggioramento della gravità dei sintomi rispetto al basale) nel 10% dei pazienti (14 su 135) dopo la brusca interruzione del trattamento. Tale effetto è stato simile per tutte le dosi.

Compromissione renale

L'eliminazione di pramipexolo dipende dalla funzionalità renale. I pazienti con clearance della creatinina superiore a 20 ml/min non richiedono una riduzione della dose giornaliera.

L'uso di pramipexolo non è stato studiato in pazienti sottoposti ad emodialisi od in pazienti con grave compromissione renale.

Compromissione epatica

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

Popolazione pediatrica

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

Sindrome di Tourette

Popolazione pediatrica

L'uso di Pramipexolo Aurobindo 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 Aurobindo 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 di impiego

Quando Pramipexolo Aurobindo viene prescritto a pazienti con compromissione renale, affetti da malattia di Parkinson, si suggerisce una riduzione della dose come descritto nel paragrafo 4.2.

Allucinazioni

Un noto effetto indesiderato del trattamento con agonisti della dopamina e levodopa è la comparsa di allucinazioni. I pazienti devono essere informati che possono verificarsi allucinazioni (soprattutto visive).

Discinesia

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

Distonia

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

Esordio improvviso di episodi di sonno e sonnolenza

Pramipexolo può provocare sonnolenza ed episodi di sonno ad esordio improvviso, particolarmente in pazienti con malattia di Parkinson. Non comunemente è stato riportato sonno ad esordio improvviso durante le attività diurne, talvolta senza avviso o segni premonitori. I pazienti in trattamento con pramipexolo devono essere informati 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 improvviso, devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari. Inoltre, potrebbe essere considerata una riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti additivi, si deve prestare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.5, 4.7 e 4.8).

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi se ne prende cura devono essere avvertiti che 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.

Se si sviluppano tali sintomi, devono essere prese in considerazione riduzione della dose / sospensione graduale.

Mania e delirium

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

Pazienti con disturbi psicotici

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

Controlli oftalmologici

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

Gravi malattie cardiovascolari

In caso di gravi malattie cardiovascolari è necessaria particolare attenzione. Si raccomanda di controllare la pressione arteriosa, specialmente all'inizio del trattamento, a causa del generale rischio di ipotensione posturale associata alla terapia dopaminergica.

Sindrome maligna da neurolettici

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

Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici

Per interrompere il trattamento nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, il pramipexolo deve essere diminuito progressivamente (vedere paragrafo 4.2). In caso di riduzione del dosaggio o interruzione degli agonisti dopaminergici, tra cui il pramipexolo, possono verificarsi eventi avversi non motori. I sintomi comprendono apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore, che possono essere di entità severa. I pazienti devono essere informati di ciò prima di ridurre il dosaggio dell'agonista dopaminergico e successivamente monitorati regolarmente. Nel caso in cui i sintomi persistano, può essere necessario aumentare temporaneamente il dosaggio del pramipexolo (vedere paragrafo 4.8).

Peggioramento

Dati di letteratura indicano che il trattamento della Sindrome delle Gambe senza Riposo con medicinali dopaminergici può provocare il peggioramento. Il peggioramento comporta insorgenza anticipata dei sintomi alla sera (o perfino al pomeriggio), aumento 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 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 di interazione

Legame alle proteine plasmatiche

Il pramipexolo ha affinità molto bassa per le proteine plasmatiche (< 20%) e la biotrasformazione osservata nell'uomo è minima. Quindi sono improbabili interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame alle proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione. Poiché gli anticolinergici sono eliminati principalmente mediante biotrasformazione, la potenziale interazione è limitata, anche se un'interazione con anticolinergici non è stata studiata. Non c'è interazione farmacocinetica con selegilina e levodopa.

Inibitori/competitori della eliminazione renale attiva

La cimetidina ha determinato una riduzione nella clearance renale del pramipexolo del 34% circa, presumibilmente tramite l'inibizione della secrezione da parte del sistema di trasporto cationico dei tubuli renali. Pertanto, i medicinali che inibiscono questo meccanismo di eliminazione renale attiva o che sono eliminati tramite questa via, quali la cimetidina, la amantadina, la mexiletina, la zidovudina, il cisplatino, la chinina e la procainamide, possono interagire con il pramipexolo determinandone una diminuzione della clearance. Quando questi medicinali vengono somministrati contemporaneamente al pramipexolo si deve considerare una riduzione della dose di Pramipexolo Aurobindo.

Associazione con levodopa

Quando Pramipexolo Aurobindo viene somministrato in associazione con levodopa si raccomanda di ridurre la dose di levodopa e di mantenere costante la dose degli altri medicinali antiparkinsoniani durante l'incremento della dose di Pramipexolo Aurobindo.

A causa di possibili effetti additivi, si deve prestare cautela 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 sezione 4.4) per esempio se possono essere attesi effetti antagonistici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati studiati nella donna gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3).

Pramipexolo Aurobindo non deve essere utilizzato durante la gravidanza a meno che non 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 Aurobindo non deve essere somministrato durante l'allattamento. Comunque, se la sua somministrazione è necessaria, l'allattamento deve essere interrotto.

Fertilità

Non sono stati condotti studi sugli effetti di pramipexolo sulla fertilità nell'uomo. Negli studi sugli animali il pramipexolo ha alterato i cicli estrali e ridotto la fertilità nelle femmine, come atteso per un agonista della

dopamina. Tuttavia questi studi non hanno evidenziato effetti diretti o indiretti dannosi sulla fertilità maschile.

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

Pramipexolo Aurobindo può compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

I pazienti in trattamento con Pramipexolo Aurobindo 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 può porre loro o altri a rischio di gravi incidenti o di morte (ad es. macchine in funzione) fino a quando la ricorrenza di tali episodi e la sonnolenza siano scomparsi (vedere anche paragrafi 4.4, 4.5, e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

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

Solitamente la maggior parte delle reazioni avverse al farmaco si manifesta all'inizio della terapia e la maggior parte di esse tende a scomparire continuando il trattamento.

All'interno del sistema di classificazione per sistemi ed organi, le reazioni avverse sono raggruppate per classi di frequenza (numero di pazienti che si prevede manifestino la reazione), utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Malattia di Parkinson, reazioni avverse più comuni

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate ($\geq 5\%$) in pazienti con 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 affaticamento. L'incidenza della sonnolenza è più alta a dosi maggiori di 1,5 mg di pramipexolo sale al giorno (vedere paragrafo 4.2). Una reazione avversa al farmaco più frequente in associazione a levodopa è stata discinesia. L'ipotensione può verificarsi all'inizio del trattamento, specialmente se pramipexolo è titolato troppo velocemente.

Tabella 1: Malattia di Parkinson

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Non nota
Infezioni ed infestazioni			polmonite		
Patologie endocrine			inappropriata secrezione di ormone antidiuretico ¹		
Disturbi psichiatrici		sogni anomali, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni; stato	alimentazione incontrollata ¹ , shopping compulsivo, delirio, iperfagia ¹ , ipersessualità,	mania	

		confusionale, allucinazioni, insonnia	disturbi della libido, paranoia, gioco d'azzardo patologico, irrequietezza, delirium		
Patologie del sistema nervoso	capogiri, discinesia, sonnolenza	cefalea	amnesia, ipercinesia, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope		
Patologie dell'occhio		disturbi della vista inclusa diplopia, visione offuscata e acutezza visiva ridotta			
Patologie cardiache			insufficienza cardiaca ¹		
Patologie vascolari		ipotensione			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dispnea, singhiozzo		
Patologie gastrointestinali	nausea	stipsi, vomito			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			ipersensibilità, prurito, rash		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		senso di affaticamento, edema periferico			sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici accompagnata da apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento , sudorazione e dolore
Esami diagnostici		riduzione del 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 2.762 pazienti con la malattia di Parkinson trattati con pramipexolo.

Sindrome delle Gambe senza Riposo, reazioni avverse più comuni

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate ($\geq 5\%$) in pazienti con la Sindrome delle Gambe senza Riposo trattati con pramipexolo sono state nausea, cefalea, capogiri e affaticamento. Nausea e senso di

affaticamento sono stati riportati più spesso in pazienti donne trattate con pramipexolo (20,8% e 10,5%, rispettivamente) se paragonate con gli uomini (6,7% e 7,3% rispettivamente).

Tabella 2: Sindrome delle Gambe senza Riposo

Classificazione per Sistemi e Organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, < 1/100)	Non nota
Infezioni ed infestazioni			Polmonite ¹	
Patologie endocrine			inappropriata secrezione di ormone antidiuretico ¹	
Disturbi psichiatrici		sogni anomali, insonnia	sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni ¹ (ad es. alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità e gioco d'azzardo patologico); stato confusionale, delirio ¹ , allucinazioni, iperfagia ¹ , disturbi della libido, paranoia ¹ , irrequietezza, mania ¹ , delirium ¹	
Patologie del sistema nervoso		capogiri, cefalea, sonnolenza	amnesia ¹ , discinesia, ipercinesia ¹ , episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope	
Patologie dell'occhio			alterazioni della vista inclusa diplopia, visione offuscata e acutezza visiva ridotta	
Patologie cardiache			insufficienza cardiaca ¹	
Patologie vascolari			ipotensione	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			dispnea, singhiozzo	
Patologie gastrointestinali	nausea	stipsi, vomito		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			ipersensibilità, prurito, rash	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		senso di affaticamento	edema periferico	sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici accompagnata da apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore
Esami diagnostici			riduzione del peso accompagnato da calo di appetito, aumento di peso	

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sonnolenza

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

Disturbi della libido

Pramipexolo può essere associato non comunemente a disturbi 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 (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio trasversale, di screening retrospettivo e caso controllo effettuato su 3,090 pazienti con malattia di Parkinson, il 13,6% di tutti i pazienti trattati con dopaminergici o non-dopaminergici manifestava sintomi di disturbo del controllo degli impulsi durante i sei mesi passati. Le manifestazioni osservate includevano gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e comportamento sessuale compulsivo (ipersessualità). Possibili fattori di rischio indipendenti per i disturbi del controllo degli impulsi includevano trattamenti dopaminergici e dosi più elevate di trattamento dopaminergico, età inferiore (≤ 65 anni), il non essere sposati e familiarità riferita dal paziente con il gioco d'azzardo patologico.

Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici

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

Insufficienza cardiaca

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza diretta di sovradosaggio massivo. Le reazioni avverse attese dovrebbero essere quelle correlate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, come 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 indicato 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, il 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 preclinici hanno dimostrato che il pramipexolo inibisce la sintesi, il rilascio e il turnover della dopamina.

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza clinica nella malattia di Parkinson

Nei pazienti, pramipexolo allevia i segni e i sintomi della malattia di Parkinson idiopatica. Gli studi clinici controllati verso placebo hanno coinvolto approssimativamente 1.800 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e V di Hoehn e Yahr trattati con pramipexolo. Di questi, circa 1.000 pazienti erano allo stadio più avanzato della malattia, ricevevano terapia concomitante con levodopa e soffrivano di complicazioni motorie.

Nella malattia di Parkinson in fase iniziale ed in fase avanzata, l'efficacia di pramipexolo negli studi clinici controllati si è mantenuta per circa sei mesi. Nel follow-up in aperto, durato per più di tre anni, non si è manifestato alcun segno di diminuzione dell'efficacia.

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

Popolazione pediatrica

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

Efficacia e sicurezza clinica nella Sindrome delle Gambe senza Riposo

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

La variazione media dal valore basale nella scala di misurazione della Sindrome delle Gambe senza Riposo (IRLS) e l'Impressione-Miglioramento Clinico Globale (CGI-I) sono stati i parametri primari di efficacia dei risultati. Per entrambi i parametri primari sono state osservate differenze statisticamente significative per i

gruppi trattati con pramipexolo alle dosi di 0,25 mg, 0,5 mg e 0,75 mg di pramipexolo sale rispetto al placebo. Dopo 12 settimane di trattamento il punteggio del valore basale IRLS era diminuito da 23,5 a 14,1 punti per il placebo e da 23,4 a 9,4 punti per pramipexolo (dosi combinate). La differenza media aggiustata era -4,3 punti (CI 95% -6,4;-2,1 punti, valore di $p < 0,0001$). I tassi di responder CGI-I (migliorati, molto migliorati) erano 51,2% e 72,0% per il placebo e per pramipexolo rispettivamente (differenza 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$).

L'efficacia era già stata osservata con 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno dopo la prima settimana di trattamento.

In uno studio controllato verso placebo con polisonnografia nel corso di 3 settimane pramipexolo ha ridotto in modo significativo il numero di movimenti periodici degli arti durante il tempo di permanenza a letto.

In uno studio clinico controllato verso placebo è stata valutata l'efficacia a lungo termine di pramipexolo. Dopo 26 settimane di trattamento, c'è stata una riduzione media aggiustata del punteggio totale della scala IRLS di 13,7 punti e di 11,1 punti rispettivamente nel gruppo pramipexolo e nel gruppo placebo, con una differenza media statisticamente significativa ($p = 0,008$) pari a -2,6. I tassi di responder alla scala CGI-I (molto migliorati, migliorati in misura ancora maggiore) erano 50,3% (80/159) per il placebo e 68,5% (111/162) per pramipexolo ($p = 0,001$) che corrispondono a un "Number Needed to Treat" (NNT) di 6 pazienti (95%CI: 3,5, 13,4).

Popolazione pediatrica

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

Efficacia e sicurezza clinica nella Sindrome di Tourette

L'efficacia di pramipexolo (0,0625-0,5 mg/die) in pazienti pediatriche di 6-17 anni con Sindrome di Tourette è stata valutata in uno studio della durata di 6 settimane, in doppio-cieco, randomizzato, controllato con placebo, a dose flessibile. È stato randomizzato un totale di 63 pazienti (43 trattati con pramipexolo, 20 con placebo). L'endpoint primario era la variazione dal valore basale del Total Tic Score (TTS) misurato in accordo al Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Non è stata osservata alcuna differenza tra pramipexolo e placebo sia riguardo all'endpoint primario che a ciascuno degli endpoint secondari di efficacia inclusi il punteggio totale YGTSS, il Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), il Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) o il Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Gli eventi avversi verificatisi in almeno il 5% dei pazienti appartenenti al gruppo di pramipexolo e più comuni nei pazienti trattati con pramipexolo con rispetto ai pazienti trattati con placebo sono stati: cefalea (27,9%, placebo 25,0%), sonnolenza (7,0%, placebo 5,0%), nausea (18,6%, placebo 10,0%), vomito (11,6%, placebo 0,0%), dolore nella parte superiore dell'addome (7,0%, placebo 5,0%), ipotensione ortostatica (9,3%, placebo 5,0%), mialgia (9,3%, placebo 5,0%), disordini del sonno (7,0%, placebo 0,0%), dispnea (7,0%, placebo 0,0%) e infezione del tratto respiratorio superiore (7,0%, placebo 5,0%). Altri eventi avversi significativi che hanno portato alla sospensione del farmaco in studio per i pazienti che ricevevano pramipexolo sono stati stato confusionale, disturbi del linguaggio e condizione aggravata (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

La via principale di eliminazione del pramipexolo è l'escrezione renale, in forma immodificata. Circa il 90% del farmaco ¹⁴C-marcato assorbito viene escreto attraverso i reni, mentre il 2% si rinviene nelle feci. La clearance totale del pramipexolo è di circa 500 ml/min e la clearance renale è di circa 400 ml/min. L'emivita ($t_{1/2}$) varia da 8 ore nel giovane a 12 ore nell'anziano.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno dimostrato che il pramipexolo esercita effetti funzionali, coinvolgendo principalmente il Sistema Nervoso Centrale e il sistema riproduttivo femminile, probabilmente a causa dell'eccessivo effetto farmacodinamico del farmaco.

Nella cavia sono state rilevate diminuzioni della pressione diastolica e sistolica e della frequenza cardiaca; nella scimmia è stata notata una tendenza ad un effetto ipotensivo.

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

Nei ratti è stato osservato un ritardo dello sviluppo sessuale (ovvero della separazione del prepuzio e dell'apertura della vagina). La rilevanza nell'uomo di questi dati non è nota.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Amido di mais
Silice colloidale anidra
Povidone K30
Povidone K90
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Pramipexolo Aurobindo compresse sono disponibili in confezioni in blister in Poliammide/Foglio d'alluminio/PVC-Foglio d'alluminio e flacone in HDPE con cappuccio in polipropilene contenente cotone.

Confezioni

Confezioni in blister: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 e 200 compresse.

Confezione in flacone in HDPE: 90, 100 e 1000 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

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.

via San Giuseppe, 102

21047 Saronno (VA)

Italia

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

AIC n.041097015 - "0,18 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097027 - "0,18 mg compresse" 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097039 - "0,18 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097041 - "0,18 mg compresse" 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097054 - "0,18 mg compresse" 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097066 - "0,18 mg compresse" 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097078 - "0,18 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097080 - "0,18 mg compresse" 200 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097092 - "0,18 mg compresse" 90 compresse in flacone HDPE

AIC n.041097104 - "0,18 mg compresse" 100 compresse in flacone HDPE

AIC n.041097116 - "0,18 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE

AIC n.041097128 - "0,7 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097130 - "0,7 mg compresse" 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097142 - "0,7 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097155 - "0,7 mg compresse" 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097167 - "0,7 mg compresse" 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097179 - "0,7 mg compresse" 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097181 - "0,7 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097193 - "0,7 mg compresse" 200 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n.041097205 - "0,7 mg compresse" 90 compresse in flacone HDPE

AIC n.041097217 - "0,7 mg compresse" 100 compresse in flacone HDPE

AIC n.041097229 - "0,7 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041097231 - "0,088 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n. 041097243 - "0,088 mg compresse" 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n. 041097256 - "0,088 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n. 041097268 - "0,088 mg compresse" 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n. 041097270 - "0,088 mg compresse" 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n. 041097282 - "0,088 mg compresse" 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n. 041097294 - "0,088 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n. 041097306 - "0,088 mg compresse" 200 compresse in blister PA/AL/PVC/AL

AIC n. 041097318 - "0,088 mg compresse" 90 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041097320 - "0,088 mg compresse" 100 compresse in flacone HDPE

AIC n. 041097332 - "0,088 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041097344 - "0,35 mg compresse" 10 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041097357 - "0,35 mg compresse" 20 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041097369 - "0,35 mg compresse" 30 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041097371 - "0,35 mg compresse" 50 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041097383 - "0,35 mg compresse" 60 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041097395 - "0,35 mg compresse" 90 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041097407 - "0,35 mg compresse" 100 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041097419 - "0,35 mg compresse" 200 compresse in blister PA/AL/PVC/AL
AIC n. 041097421 - "0,35 mg compresse" 90 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041097433 - "0,35 mg compresse" 100 compresse in flacone HDPE
AIC n. 041097445 - "0,35 mg compresse" 1000 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29/10/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO