

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pramipexolo Sandoz A/S 0.26 mg compresse a rilascio prolungato
Pramipexolo Sandoz A/S 0.52 mg compresse a rilascio prolungato
Pramipexolo Sandoz A/S 1.05 mg compresse a rilascio prolungato
Pramipexolo Sandoz A/S 1.57 mg compresse a rilascio prolungato
Pramipexolo Sandoz A/S 2.1 mg compresse a rilascio prolungato
Pramipexolo Sandoz A/S 2.62 mg compresse a rilascio prolungato
Pramipexolo Sandoz A/S 3.15 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

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

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

Nota:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa a rilascio prolungato.

Pramipexolo Sandoz A/S 0.26 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse da 9 millimetri sono di colore bianco o quasi bianco, di forma cilindrica, piane, con bordi smussati e contrassegnate con 026 su un lato.

Pramipexolo Sandoz A/S 0.52 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse da 10 mm sono di colore bianco o quasi bianco, di forma cilindrica, biconvesse e contrassegnate con 052 su un lato.

Pramipexolo Sandoz A/S 1.05 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse da 10 mm sono di colore bianco o quasi bianco, di forma cilindrica, biconvesse, e contrassegnate con 105 su un lato.

Pramipexolo Sandoz A/S 1.57 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse da 10 mm sono di colore bianco o quasi bianco, di forma cilindrica, biconvesse e contrassegnate con 157 su un lato.

Pramipexolo Sandoz A/S 2.1 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse da 10 mm sono di colore bianco o quasi bianco, di forma cilindrica, biconvesse e contrassegnate con 210 su un lato.

Pramipexolo Sandoz A/S 2.62 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse da 10 mm sono di colore bianco o quasi bianco, di forma cilindrica, biconvesse e contrassegnate con 262 su un lato.

Pramipexolo Sandoz A/S 3.15 mg compresse a rilascio prolungato: le compresse di 11 millimetri sono di colore bianco o quasi bianco, di forma cilindrica, piane, con bordi smussati e contrassegnate con 315 su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Pramipexolo Sandoz A/S compresse a rilascio prolungato è una formulazione orale di pramipexolo per somministrazione singola giornaliera.

Trattamento iniziale

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

| Schema posologico ascendente di Pramipexolo Sandoz A/S compresse a rilascio prolungato | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|
| Settimana | Dose giornaliera (mg di base) | Dose giornaliera (mg di sale) |
| 1 | 0.26 | 0.375 |
| 2 | 0.52 | 0.75 |
| 3 | 1.05 | 1.5 |

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

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

Trattamento di mantenimento

La dose individuale di pramipexolo per ciascun paziente deve essere compresa tra 0,26 mg di base (0,375 mg di sale) e un massimo di 3,15 mg di base (4,5 mg di sale) al giorno. Negli studi clinici, durante l'incremento della dose, il pramipexolo si è dimostrato efficace a partire da un dosaggio di 1,05 mg di base (1,5 mg di sale) al giorno. Ulteriori modifiche del dosaggio devono essere effettuate tenendo conto della risposta clinica e dell'incidenza delle reazioni avverse. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti sono stati trattati con dosaggi inferiori a 1,05 mg di base (1,5 mg di sale). Nella malattia di Parkinson in fase avanzata dosi giornaliere superiori a 1,05 mg di base (1,5 mg di sale) possono essere efficaci in pazienti dove si desidera attuare una riduzione della terapia con levodopa. Si raccomanda di ridurre la dose di levodopa sia durante l'incremento del dosaggio di pramipexolo, sia durante la terapia di mantenimento, in base alla risposta individuale dei pazienti (vedere paragrafo 4.5).

Dosi omesse

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

Interruzione del trattamento

L'interruzione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome maligna da neurolettici. La dose di pramipexolo deve essere ridotta gradualmente in quantità di 0,52 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno fino alla dose giornaliera di 0,52 mg di base (0,75 mg di sale). Successivamente la dose deve essere ridotta di 0,26 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale

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

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

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

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

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

Compromissione epatica

Nei pazienti affetti da insufficienza epatica probabilmente non è richiesto un adattamento della dose, poiché circa il 90% del principio attivo assorbito è escreto tramite i reni. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di 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 Sandoz A/S compresse a rilascio prolungato nella popolazione pediatrica per l'indicazione della malattia di Parkinson.

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Allucinazioni

Un effetto indesiderato noto 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 si può verificare discinesia. Se ciò avviene la dose di levodopa deve essere diminuita.

Distonia

La distonia assiale, inclusi torcicollo anteriore, camptocormia e pleurotono (sindrome di Pisa), è stata occasionalmente riportata in pazienti con 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. In rari casi è stato riportato sonno ad esordio improvviso durante le attività diurne, talvolta senza avviso o segni premonitori. I pazienti in trattamento con pramipexolo devono essere informati di questo e avvertiti di prestare cautela durante la guida di autoveicoli o durante l'utilizzo di macchine in funzione. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno ad esordio improvviso, devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari. Inoltre, potrebbe essere considerata una riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.5, 4.7 e 4.8).

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi se ne prende cura devono essere avvertiti che possono manifestarsi sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi inclusi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata ed alimentazione compulsiva durante il trattamento 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 regolarmente controllati per verificare lo sviluppo di mania e delirium. I pazienti e chiunque li accudisca devono essere consapevoli che mania e delirium possono manifestarsi nei pazienti trattati con pramipexolo. Se si sviluppano tali sintomi, la riduzione della dose/sospensione graduale devono essere prese in considerazione.

Pazienti con disturbi psicotici

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

Controlli oftalmologici

Si raccomandano controlli oftalmologici ad intervalli regolari o qualora si 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 indicativi di sindrome maligna da neurolettici (vedere paragrafo 4.2).

Residui nelle feci

Alcuni pazienti hanno riportato la presenza di residui nelle feci che possono assomigliare al pramipexolo compresse a rilascio prolungato. Se i pazienti riportano tale osservazione, il medico deve rivalutare la risposta del paziente alla terapia.

Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici

Per interrompere il trattamento nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, 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).

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 per biotrasformazione, la possibilità di interazione è limitata, anche se un'interazione con anticolinergici non è stata studiata. Non c'è interazione farmacocinetica con selegilina e levodopa.

Inibitori/competitori della eliminazione renale attiva

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

Associazione con levodopa

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

A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.4, 4.7 e 4.8).

Medicinali antipsicotici

La co-somministrazione di medicinali antipsicotici con il pramipexolo deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4) per esempio se possono essere attesi effetti antagonistici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati studiati nella donna gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosaggi tossici per la madre (vedere paragrafo 5.3). Pramipexolo non deve essere utilizzato durante la gravidanza tranne che sia chiaramente necessario, cioè solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

Poiché il trattamento con pramipexolo inibisce nell'uomo la secrezione di prolattina, si può verificare un'inibizione della lattazione.

Nella donna non sono stati effettuati studi sull'escrezione di pramipexolo nel latte materno. Nel ratto la concentrazione di principio attivo, valutata mediante radiomarcatura, nel latte è maggiore rispetto a quella plasmatica.

Non essendo disponibili dati clinici, pramipexolo 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 compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

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

4.8 Effetti indesiderati

Sulla base dell'analisi dei dati accorpati degli studi verso placebo, comprendenti un totale di 1.778 pazienti con la malattia di Parkinson trattati con pramipexolo e 1.297 pazienti trattati con placebo, le reazioni avverse sono state frequentemente riportate in entrambi i gruppi. Il 67% dei pazienti trattati con pramipexolo ed il 54% dei pazienti trattati con placebo ha riportato almeno una reazione avversa.

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 della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate per 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).

Le reazioni avverse al farmaco più comunemente riportate ($\geq 5\%$) in pazienti con la malattia di Parkinson più frequenti con il trattamento con pramipexolo rispetto a placebo sono state nausea, discinesia, ipotensione, capogiri, sonnolenza, insonnia, stipsi, allucinazioni, cefalea e senso di affaticamento. L'incidenza della sonnolenza è più alta a dosi maggiori di 1,5 mg di sale al giorno (vedere paragrafo 4.2). Una reazione avversa al farmaco più frequente in associazione a levodopa è stata la discinesia. L'ipotensione può verificarsi all'inizio del trattamento, specialmente se il pramipexolo è titolato troppo velocemente.

| Classificazione per Sistemi e Organi | Reazioni Avverse al Farmaco |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| Infezioni ed infestazioni | |

| | |
|--|--|
| Non comune | Polmonite |
| Patologie endocrine | |
| Non comune | Inappropriata secrezione di ormone antidiuretico ¹ |
| Disturbi psichiatrici | |
| Comune | Sogni anomali, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni; stato confusionale, allucinazioni, insonnia |
| Non comune | Alimentazione incontrollata ¹ , acquisti compulsivi, delirio, iperfagia ¹ , ipersessualità, disturbi della libido, paranoia, gioco d'azzardo patologico, irrequietezza, delirium |
| Raro | Mania |
| Patologie del sistema nervoso | |
| Molto comune | Capogiri, discinesia, sonnolenza |
| Comune | Cefalea |
| Non comune | Amnesia, ipercinesia, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope |
| Patologie dell'occhio | |
| Comune | Alterazioni della vista inclusa diplopia, vista sfuocata e acutezza visiva ridotta |
| Patologie cardiache | |
| Non comune | Insufficienza cardiaca ¹ |
| Patologie vascolari | |
| Comune | Ipotensione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | |
| Non comune | Dispnea, singhiozzo |
| Patologie gastrointestinali | |
| Molto comune | Nausea |
| Comune | Stipsi, vomito |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
| Non comune | Ipersensibilità, prurito, eruzione cutanea |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Comune | Senso di affaticamento, edema periferico |
| Non nota | Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici accompagnata da apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore |
| Esami diagnostici | |
| Comune | Calo di peso accompagnato da calo di appetito |
| Non comune | Aumento di peso |

¹Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con una 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 malattia di Parkinson trattati con pramipexolo.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sonnolenza

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

Alterazioni della libido

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

Disturbi del controllo degli impulsi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata ed alimentazione compulsiva possono manifestarsi in pazienti trattati con dopamino agonisti, incluso pramipexolo (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio trasversale, retrospettivo di screening 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 precedenti. Le manifestazioni osservate includevano gioco d'azzardo patologico, shopping compulsivo, alimentazione incontrollata e comportamento sessuale compulsivo (ipersessualità). Possibili fattori di rischio indipendenti per i disturbi del controllo degli impulsi includevano trattamenti dopaminergici e dosi più elevate di trattamento dopaminergico, età inferiore (≤ 65 anni), il non essere sposati e familiarità riferita dal paziente con il gioco d'azzardo patologico.

Insufficienza cardiaca

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).

Sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici

Gli eventi 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)

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 www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza clinica di forti sovradosaggi. Le reazioni avverse attese dovrebbero essere quelle correlate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, quindi nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto specifico in caso di sovradosaggio da agonista dopaminergico. Se sono presenti i segni di una stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere impiegato un agente neurolettico. Il trattamento del sovradosaggio può richiedere misure generali di supporto insieme a lavanda gastrica, somministrazione di liquidi per via endovenosa, somministrazione di carbone attivo e monitoraggio elettrocardiografico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Il pramipexolo è un agonista della dopamina e si lega con alta selettività e specificità ai recettori della sottofamiglia D2 della dopamina, nella quale ha affinità preferenziale per i recettori D3; è dotato di attività intrinseca completa.

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

Effetti farmacodinamici

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina. In uno studio clinico condotto su volontari sani, in cui pramipexolo compresse a rilascio prolungato era stato titolato più velocemente (ogni 3 giorni) di quanto raccomandato 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 della scala 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, ne riduceva la loro frequenza. Il ritardo delle complicanze motorie ottenuto con pramipexolo dovrebbe controbilanciare la maggiore efficacia sulla funzionalità motoria della levodopa (come misurato dalla variazione media del punteggio dell'UPDRS). L'incidenza complessiva di allucinazioni e sonnolenza era generalmente più elevata durante la fase di titolazione nel gruppo pramipexolo. Tuttavia non c'era una differenza significativa durante la fase di mantenimento. Questi aspetti dovrebbero essere presi in considerazione quando si inizia un trattamento con pramipexolo nei pazienti con malattia di Parkinson.

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

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

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

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

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

Generalmente l'assunzione concomitante di cibo non altera la biodisponibilità di pramipexolo. Un pasto ricco di grassi induceva un aumento del picco di concentrazione (C_{max}) di circa il 24% dopo la somministrazione di una dose singola e di circa il 20% dopo somministrazioni di dosi multiple ed un ritardo di circa 2 ore nel raggiungimento della concentrazione di picco nei volontari sani. L'esposizione totale (AUC) non era alterata dall'assunzione concomitante di cibo. L'aumento della C_{max} non è considerato clinicamente rilevante. Negli studi di Fase III volti a stabilire la sicurezza e l'efficacia di pramipexolo compresse a rilascio prolungato, i pazienti erano stati istruiti ad assumere il medicinale in studio indipendentemente dal cibo.

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

Il pramipexolo mostra una cinetica lineare e una bassa variabilità inter-pazienti dei livelli plasmatici.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute hanno evidenziato 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 pramipexolo.

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 evidenziato che a dosi di 2 mg/kg (di sale) o più elevate, il pramipexolo causa degenerazione retinica nei ratti albinici. Quest'ultimo effetto non è stato osservato nei ratti normalmente pigmentati né in uno studio di cancerogenesi a 2 anni nel topo albino e in tutte le altre specie studiate.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa
Calcio fosfato dibasico anidro
Magnesio stearato
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister OPA-AL-PVC/AL: 10, 30 e 100 compresse a rilascio prolungato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz A/S, Edvard Thomsens Vej 14, 2300 Copenhagen S, Danimarca

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

AIC n. 043042011 - "0,26 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042023 - "0,26 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042035 - "0,26 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042047 - "0,52 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042050 - "0,52 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042062 - "0,52 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042074 - "1,05 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042086 - "1,05 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042098 - "1,05 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042100 - "1,57 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042112 - "1,57 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042124 - "1,57 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042136 - "2,1 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042148 - "2,1 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042151 - "2,1 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042163 - "2,62 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042175 - "2,62 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042187 - "2,62 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042199 - "3,15 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 10 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042201 - "3,15 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 30 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

AIC n. 043042213 - "3,15 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO" 100 COMPRESSE IN BLISTER OPA-AL-PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/11/2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco