

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pramipexolo Teva 0,088 mg compresse

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

Pramipexolo Teva 0,18 mg compresse

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

Pramipexolo Teva 0,35 mg compresse

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

Pramipexolo Teva 0,7 mg compresse

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

Nota:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

Pramipexolo Teva 0,088 mg compresse

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

Pramipexolo Teva 0,18 mg compresse

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

Pramipexolo Teva 0,35 mg compresse

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

Pramipexolo Teva 0,7 mg compresse

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Pramipexolo Teva è indicato negli adulti per il trattamento sintomatico della sindrome delle gambe senza riposo idiopatica da moderata a severa 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 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.

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

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

Trattamento di mantenimento

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

Interruzione del trattamento

L'interruzione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome neurolettica maligna o di una sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici. 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). La sindrome da astinenza di agonisti dopaminergici può comparire anche durante la diminuzione graduale e potrebbe essere necessario un aumento temporaneo della dose prima di riprendere la diminuzione (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 di Pramipexolo Teva va suddivisa in due somministrazioni, iniziando da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) due volte al giorno (0,176 mg di base/0,25 mg di sale al giorno). Non deve essere superata la dose massima giornaliera di 1,57 mg di base (2,25 mg di sale).

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

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, la dose giornaliera di Pramipexolo Teva deve essere ridotta della stessa percentuale di diminuzione della clearance della creatinina; per esempio se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, la dose giornaliera di Pramipexolo Teva deve essere ridotta del 30%. La dose giornaliera deve essere somministrata in due volte se la clearance della creatinina è compresa tra 20 e 50 ml/min, e in dose unica giornaliera se la clearance della creatinina è minore di 20 ml/min.

Compromissione epatica

La presenza di compromissione epatica non richiede probabilmente alcuna diminuzione della dose, poiché circa il 90% del principio attivo assorbito è escreto tramite i reni. Ad ogni modo, non è nota la potenziale influenza dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica di Pramipexolo Teva.

Popolazione pediatrica

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

Sindrome delle gambe senza riposo

La dose iniziale raccomandata di Pramipexolo Teva 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 a un massimo di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) (come indicato nella tabella sotto riportata).

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 Teva 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 rebound (peggioramento della gravità dei sintomi RLS in confronto a baseline) nel 10% dei pazienti (14 su 135). Tale effetto è stato simile per tutte le dosi.

Compromissione renale

L'eliminazione del 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 Teva non è stato studiato in pazienti sottoposti ad emodialisi o in pazienti con severa 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

Pramipexolo Teva non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza ed efficacia.

Sindrome di Tourette

Popolazione pediatrica

L'uso di Pramipexolo Teva non è raccomandato nei bambini e adolescenti al di sotto di 18 anni poiché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in questa popolazione. Pramipexolo Teva non deve essere utilizzato in bambini o adolescenti con Sindrome di Tourette a causa di un rapporto beneficio-rischio negativo per questa patologia (vedere paragrafo 5.1).

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere somministrate per via orale, deglutite con acqua, con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

Allucinazioni

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

Discinesia

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

Distonia

La distonia assiale, inclusi torcicollo anteriore, camptocormia e pleurotono (sindrome di Pisa), è stata occasionalmente riportata in pazienti con malattia di Parkinson a seguito dell'inizio o dell'aumento progressivo della dose di pramipexolo. Malgrado la distonia possa essere un sintomo della malattia 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 Teva devono essere informati di questo e avvertiti di prestare cautela durante la guida di autoveicoli o durante l'utilizzo di macchine in funzione. I pazienti che hanno manifestato sonnolenza e/o un episodio di sonno ad esordio improvviso, devono astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari durante il trattamento con Pramipexolo Teva. Inoltre, potrebbe essere considerata una riduzione della dose o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti additivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.5, 4.7 e paragrafo 4.8).

Disturbi del controllo degli impulsi

I pazienti devono essere monitorati regolarmente per lo sviluppo di disturbi del controllo degli impulsi. I pazienti e chi se ne prende cura devono essere avvertiti che sintomi comportamentali dei disturbi del controllo degli impulsi inclusi gioco d'azzardo patologico, aumento della libido, ipersessualità, spese o acquisti compulsivi, alimentazione incontrollata ed alimentazione compulsiva possono manifestarsi in pazienti trattati con dopamino agonisti, incluso Pramipexolo Teva. Se si sviluppano tali sintomi, devono essere prese in considerazione riduzione della dose/sospensione graduale.

Mania e delirium

I pazienti devono essere regolarmente controllati per verificare lo sviluppo di mania e delirium. I pazienti e chiunque li accudisca devono essere consapevoli che mania e delirium possono manifestarsi nei pazienti trattati con pramipexolo. Se si sviluppano tali sintomi, la riduzione della dose/sospensione graduale devono essere prese in considerazione.

Pazienti con disturbi psicotici

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

Controlli oftalmologici

Si raccomandano controlli oftalmologici ad intervalli regolari o qualora si 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 (DAWS)

Con l'uso di agonisti dopaminergici, tra cui pramipexolo, è stata riportata DAWS (vedere paragrafo 4.8). Per interrompere il trattamento nei pazienti affetti dalla malattia di Parkinson, il pramipexolo deve essere diminuito gradualmente (vedere paragrafo 4.2). Dati limitati suggeriscono che i pazienti con disturbi del controllo degli impulsi e quelli che ricevono dosi giornaliere elevate e/o

dosi cumulative elevate di agonisti dopaminergici potrebbero presentare un rischio maggiore di sviluppare la DAWS. I sintomi di astinenza possono includere apatia, ansia, depressione, senso di affaticamento, sudorazione e dolore e non rispondono a levodopa. Prima di ridurre la dose e interrompere il pramipexolo, i pazienti devono essere informati dei potenziali sintomi di astinenza. I pazienti devono essere strettamente monitorati durante la riduzione della dose e l'interruzione della terapia. Nel caso in cui i sintomi di astinenza siano gravi e/o persistenti, si può prendere in considerazione la risomministrazione temporanea di pramipexolo alla dose efficace più bassa.

Peggioramento

Dati di letteratura indicano che il trattamento della sindrome delle gambe senza riposo con medicinali dopaminergici può indurre il peggioramento. Il peggioramento comporta insorgenza dei sintomi anticipata alla sera (o perfino al pomeriggio), esacerbazione dei sintomi e diffusione dei sintomi fino a coinvolgere altre estremità. Il fenomeno del peggioramento è stato studiato specificatamente in uno studio clinico controllato della durata di 26 settimane. Il peggioramento è stato osservato nel 11,8% dei pazienti in 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Legame alle proteine plasmatiche

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

Inibitori/competitori dell'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 Teva si deve valutare l'opportunità di una riduzione della dose di pramipexolo.

Associazione con levodopa

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

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

Medicinali antipsicotici

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati studiati nella donna gli effetti sulla gravidanza e l'allattamento. Il pramipexolo non si è dimostrato teratogeno nel ratto e nel coniglio, ma è risultato embriotossico nel ratto a dosi tossiche per

la madre (vedere paragrafo 5.3). Pramipexolo Teva non deve essere utilizzato durante la gravidanza tranne che sia chiaramente necessario, cioè solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

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

Fertilità

Non sono stati condotti studi sugli effetti di pramipexolo sulla fertilità nell'uomo. Negli studi sugli animali il pramipexolo ha alterato i cicli estrali e ridotto la fertilità nelle femmine, come atteso per un agonista della dopamina. Tuttavia questi studi non hanno evidenziato effetti diretti o indiretti dannosi sulla fertilità maschile.

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

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

Possono verificarsi allucinazioni o sonnolenza.

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

4.8 Effetti indesiderati

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

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 delle classi organo sistemiche, le reazioni avverse sono elencate per frequenza (numero di pazienti che si prevede manifestino la reazione), utilizzando i seguenti valori: molto comune ($\geq 1/10$); 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 la malattia di Parkinson più frequenti con il trattamento con pramipexolo rispetto a placebo sono state nausea, discinesia, ipotensione, capogiri, sonnolenza, insonnia, stipsi, allucinazioni, cefalea e senso di affaticamento. L'incidenza della sonnolenza è più alta a dosi maggiori di 1,5 mg di sale di pramipexolo al giorno (vedere paragrafo 4.2). Una reazione avversa al farmaco più frequente in associazione a levodopa è stata discinesia. L'ipotensione può verificarsi all'inizio del trattamento, specialmente se pramipexolo è titolato troppo velocemente.

Tabella 1: Malattia di Parkinson

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Non nota
Infezioni e infestazioni			polmonite		
Patologie endocrine			inappropriata secrezione di ormone antidiuretico ¹		
Disturbi psichiatrici		insonnia allucinazioni sogni anomali stato confusionale sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni	shopping compulsivo gioco d'azzardo patologico irrequietezza ipersessualità delirio disturbi della libido paranoia delirium alimentazione incontrollata ¹ iperfagia ¹	mania	
Patologie del sistema nervoso	sonnolenza capogiri discinesia	cefalea	episodi di sonno ad esordio improvviso amnesia ipercinesia sincope		
Patologie dell'occhio		alterazioni della vista inclusa diplopia, visione offuscata 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		calo di peso accompagnato da calo di appetito	aumento di peso		

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

Sindrome delle gambe senza riposo, reazioni avverse più comuni

Le più comuni reazioni avverse al farmaco ($\geq 5\%$) riportate in pazienti con la sindrome delle gambe senza riposo trattati con pramipexolo sono state nausea, cefalea, capogiri e senso di affaticamento. Nausea e senso di affaticamento sono stati riportati più spesso in pazienti donne trattate con pramipexolo (20,8 % e 10,5 %, rispettivamente) se paragonate con gli uomini (6,7 % e 7,3 % rispettivamente).

Tabella 2: Sindrome delle gambe senza riposo

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Non nota
Infezioni e infestazioni			polmonite ¹	
Patologie endocrine			inappropriata secrezione di ormone antidiuretico ¹	
Disturbi psichiatrici		insonnia sogni anomali	irrequietezza stato confusionale allucinazioni disturbi della libido delirio ¹ iperfagia ¹ paranoia ¹ mania ¹ delirium ¹ sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni ¹ (ad esempio, shopping compulsivo, gioco d'azzardo patologico, ipersessualità, alimentazione incontrollata)	
Patologie del sistema nervoso		cefalea capogiri, sonnolenza	episodi di sonno ad esordio improvviso sincope discinesia amnesia ¹ ipercinesia ¹	
Patologie dell'occhio			alterazioni della vista inclusa acutezza visiva ridotta diplopia	

			visione offuscata	
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			calo di peso accompagnato da calo di appetito aumento di peso	

¹ Questo effetto indesiderato è stato osservato nell'esperienza post-marketing. Con la certezza del 95%, la categoria frequenza non è maggiore di non comune, ma potrebbe essere minore. Non è possibile effettuare 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 di reazioni avverse selezionate

Sonnolenza

Pramipexolo è comunemente associato 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 Teva (vedere paragrafo 4.4).

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

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 riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

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

Il meccanismo di azione di 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 Teva compresse a rilascio prolungato era stato titolato più velocemente di quanto raccomandato (ogni 3 giorni) fino a 3,15 mg di pramipexolo base (4,5 mg di sale) al giorno, era stato osservato un aumento della pressione arteriosa e del battito cardiaco. Tale effetto non era stato riscontrato negli studi condotti sui pazienti.

Efficacia e sicurezza clinica nella malattia di Parkinson

Nei pazienti, pramipexolo allevia i segni e i sintomi della malattia di Parkinson idiopatica. Gli studi clinici controllati verso placebo hanno coinvolto approssimativamente 1.800 pazienti con gravità della

patologia compresa tra gli stadi I e V di Hoehn e Yahr trattati con pramipexolo. Di questi, circa 1000 pazienti erano allo stadio più avanzato della malattia, ricevevano terapia concomitante con levodopa e soffrivano di complicazioni motorie.

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

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

Popolazione pediatrica

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

Efficacia e sicurezza clinica nella sindrome 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 severa.

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 (aumentati, molto aumentati) 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 (migliorati, molto migliorati) 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 verso 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 confrontati con i pazienti trattati con placebo sono stati: cefalea (27,9%, placebo 25,0%), sonnolenza (7,0%, placebo 5,0%), nausea (18,6%, placebo 10,0%), vomito (11,6%, placebo 0,0%), dolore alla parte superiore dell'addome (7,0%, placebo 5,0%), ipotensione ortostatica (9,3%, placebo 5,0%), mialgia (9,3%, placebo 5,0%), disturbi del sonno (7,0%, placebo 0,0%), dispnea (7,0%, placebo 0,0%) e infezione del tratto respiratorio superiore (7,0%, placebo 5,0%). Altri eventi avversi significativi che hanno portato alla sospensione del trattamento in studio per i pazienti che ricevevano pramipexolo sono stati stato confusionale, disturbo della parola e condizione aggravata (vedere paragrafo 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

La via principale di eliminazione del pramipexolo è l'escrezione renale, in forma immodificata. Circa il 90% del farmaco 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
Cellulosa microcristallina
Carbossimetilamido sodico
Povidone K25
Magnesio stearato
Sodio stearil fumarato
Silice colloidale anidra

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

Pramipexolo Teva 0,088 mg compresse

EU/1/08/490/001
EU/1/08/490/002
EU/1/08/490/003
EU/1/08/490/004
EU/1/08/490/017
EU/1/08/490/018

Pramipexolo Teva 0,18 mg compresse

EU/1/08/490/005
EU/1/08/490/006
EU/1/08/490/007
EU/1/08/490/008
EU/1/08/490/019
EU/1/08/490/020

Pramipexolo Teva 0,35 mg compresse

EU/1/08/490/009
EU/1/08/490/010
EU/1/08/490/011
EU/1/08/490/012
EU/1/08/490/021
EU/1/08/490/022

Pramipexolo Teva 0,7 mg compresse

EU/1/08/490/013
EU/1/08/490/014
EU/1/08/490/015
EU/1/08/490/016
EU/1/08/490/023
EU/1/08/490/024

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 dicembre 2008

Data del rinnovo più recente: 26 agosto 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
Ungheria

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

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

GALIEN LPS
98 rue Bellocier
89100 Sens
Francia

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

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Straße 3
89143 Blaubeuren
Germania

Balkanpharma Dupnitsa AD
3 Samokovsko Shosse Str.,
Dupnitsa 2600,
Bulgaria

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

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

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

Non pertinente.

Agenzia Italiana del Farmaco