

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Mariprax 0,088 mg compresse
Mariprax 0,18 mg compresse
Mariprax 0,35 mg compresse
Mariprax 0,7 mg compresse
Mariprax 1,1 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Mariprax 0,088 mg compresse contiene 0,088 mg di pramipexolo base (come 0,125 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

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

Mariprax 0,35 mg compresse contiene 0,35 mg di pramipexolo base (come 0,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

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

Mariprax 1,1 mg compresse contiene 1,1 mg di pramipexolo base (come 1,5 mg di pramipexolo dicloridrato monoidrato).

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

Compresse

- 0,088 mg Compresse bianche e rotonde, contrassegnate su un lato con uno "0" (zero), prive di difetti e di dimensioni pari a $6,0 \pm 0,1$ mm di diametro e $3,0 \text{ mm} \pm 0,2$ mm di spessore
- 0,18 mg Compresse bianche e rotonde, contrassegnate con un "1" (uno) su un lato, con una linea di incisione sull'altro lato, prive di difetti e di dimensioni pari a $6,0 \pm 0,1$ mm di diametro e $3,0 \text{ mm} \pm 0,2$ mm di spessore
- 0,35 mg Compresse bianche e rotonde, contrassegnate con un "2" (due) su un lato, una linea di incisione sull'altro lato, prive di difetti e di dimensioni pari a $6,0 \pm 0,1$ mm di diametro e $3,0 \text{ mm} \pm 0,2$ mm di spessore
- 0,70 mg Compresse bianche e rotonde, contrassegnate con un "3" (tre) su un lato, una linea di incisione sull'altro lato, prive di difetti e di dimensioni pari a $6,0 \pm 0,1$ mm di diametro e $3,0 \text{ mm} \pm 0,2$ mm di spessore
- 1,1 mg Compresse bianche e rotonde, contrassegnate con un "4" (quattro) su un lato, una linea di incisione sull'altro lato, prive di difetti e di dimensioni pari a $6,0 \pm 0,1$ mm di diametro e $3,0 \text{ mm} \pm 0,2$ mm di spessore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Mariprax è indicato nel 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").

Mariprax è indicato nel trattamento sintomatico della "sindrome delle gambe senza riposo" idiopatica da moderata a grave a dosaggi fino a 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) (vedere il paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Malattia di Parkinson

Le compresse devono essere somministrate per via orale, deglutite con acqua, con o senza cibo. Il dosaggio giornaliero è somministrato 3 volte al giorno in dosi uguali.

Trattamento iniziale

I dosaggi devono essere aumentati gradualmente iniziando da 0,264 mg di base (0,375 mg di sale) al giorno e poi incrementati ogni 5-7 giorni. Per ciascun paziente è necessario incrementare gradualmente il dosaggio fino al raggiungimento del massimo beneficio terapeutico, purché non compaiano effetti collaterali gravi.

Schema posologico ascendente di Mariprax				
Settimana	Posologia (mg di base)	Dose totale giornaliera (mg di base)	Posologia (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 deve 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.

Tuttavia, si deve considerare 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 mantenimento 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. In tre studi clinici su pazienti durante l'incremento della dose, 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 degli effetti indesiderati. Negli studi clinici circa il 5% dei pazienti sono stati trattati con dosaggi inferiori a 1,1 mg (1,5 mg di sale). Nella malattia di Parkinson in fase avanzata dosi giornalieri superiori a 1,1 mg (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.

Interruzione del trattamento

L'interruzione brusca della terapia dopaminergica può portare allo sviluppo di una sindrome neurolettica maligna. Pertanto il 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).

Posologia in pazienti con 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.

In pazienti con clearance della creatinina compresa tra 20 e 50 ml/min la dose giornaliera di pramipexolo 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).

In pazienti con clearance della creatinina inferiore a 20 ml/min, la dose giornaliera di pramipexolo deve essere somministrata in dose unica, partendo da 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno.

Se la funzionalità renale diminuisce durante la terapia di mantenimento, ridurre la dose giornaliera di pramipexolo della stessa percentuale della diminuzione della clearance della creatinina, per esempio se la clearance della creatinina diminuisce del 30%, ridurre la dose giornaliera di pramipexolo 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.

Posologia in pazienti con 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.

Sindrome delle gambe senza riposo

Le compresse devono essere somministrate per via orale, degluite con acqua e possono essere prese con o senza cibo.

La dose iniziale raccomandata di pramipexolo è di 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) somministrata una volta al giorno, 2-3 ore prima di coricarsi. Per i pazienti che richiedano un ulteriore sollievo dei sintomi, la dose può essere aumentata ogni 4-7 giorni fino a un massimo di 0,54 mg di base (0,75 mg di sale) al giorno (come indicato nella tabella seguente).

Tabella di dosaggio di Mariprax		
Fase di titolazione	Dose giornaliera serale (mg di base)	Dose giornaliera serale (mg di sale)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* se necessaria		

Poiché l'efficacia a lungo termine di pramipexolo nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo non è stata sufficientemente valutata, la risposta del paziente deve essere valutata dopo 3 mesi di trattamento e deve essere riconsiderata la necessità di continuare il trattamento. Se quest'ultimo viene interrotto per più di pochi giorni, deve essere iniziato nuovamente con la titolazione del dosaggio descritta sopra.

Interruzione del trattamento

Poiché la dose giornaliera per il trattamento della sindrome delle gambe senza riposo non supera i 0,54 mg di base (0,75 mg di sale), la somministrazione di pramipexolo può essere sospesa senza riduzione graduale. Non si può però escludere un effetto rebound (il peggioramento dei sintomi dopo una repentina interruzione del trattamento).

Posologia nei pazienti con compromissione renale

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

L'uso di pramipexolo non è stato studiato nei pazienti sottoposti a emodialisi né nei pazienti con compromissione renale grave.

Posologia nei pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica non è richiesto alcun aggiustamento posologico, poiché il 90% circa della dose assorbita viene escreta per via renale.

Posologia in bambini ed adolescenti

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al pramipexolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Quando pramipexolo è 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 collaterale 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.

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 durante il trattamento con pramipexolo. Inoltre, potrebbe essere considerata una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia. A causa di possibili effetti aggiuntivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

Disturbi del controllo degli impulsi e comportamenti compulsivi

Gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità sono stati riportati in pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso pramipexolo, per la malattia di Parkinson. Inoltre pazienti ed operatori sanitari devono essere consapevoli che possono verificarsi altre alterazioni del comportamento. Devono essere prese in considerazione 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 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).

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. La durata degli studi controllati condotti con pramipexolo su pazienti con sindrome delle gambe senza riposo non è stata generalmente sufficiente a identificare in modo adeguato i fenomeni di peggioramento. La frequenza di peggioramento dopo un uso più prolungato di pramipexolo e la cura appropriata di questi eventi non sono state valutate negli studi clinici controllati.

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. Pertanto, le interazioni con altri medicinali che influiscono sul legame alle proteine plasmatiche o sull'eliminazione mediante biotrasformazione sono improbabili. Poiché gli anticolinergici sono eliminati principalmente per biotrasformazione, la possibilità di interazione è limitata, anche se un'interazione con anticolinergici non è stata studiata. Non c'è interazione farmacocinetica con selegilina e levodopa.

Inibitori/competitori della via di 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 e la amantadina, possono interagire con il pramipexolo determinando una diminuzione della clearance di uno o di entrambi i medicinali. 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 aggiuntivi, occorre raccomandare attenzione quando i pazienti assumono medicinali sedativi o alcool in associazione a pramipexolo.

Medicinali antipsicotici

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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 ad eccezione dei casi in cui sia chiaramente necessario, cioè solo se i potenziali benefici giustificano i potenziali rischi per il feto.

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 non deve essere somministrato durante l'allattamento. Comunque, se la sua somministrazione è necessaria, l'allattamento deve essere interrotto.

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

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

Possano 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

Eventi avversi attesi

Le seguenti reazioni avverse sono attese con l'uso di pramipexolo: sogni anomali, amnesia, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni come alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità, gioco d'azzardo patologico, stato confusionale, stipsi, delirio, capogiri, discinesia, senso di affaticamento, allucinazioni, cefalea, ipercinesia, iperfagia, ipotensione, insonnia, alterazioni della libido, nausea, paranoia, edema periferico, prurito, eruzione cutanea ed altre reazioni di ipersensibilità; irrequietezza, sonnolenza, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope, disturbi della vista inclusa visione offuscata e acutezza visiva ridotta, vomito, calo di peso, aumento di peso.

Sulla base dell'analisi dei dati accorpati degli studi verso placebo, comprendenti un totale di 1923 pazienti trattati con pramipexolo e 1354 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.

Le tabelle 1 e 2 mostrano la frequenza delle reazioni avverse al farmaco dagli studi clinici controllati verso placebo per la malattia di Parkinson e la sindrome delle gambe senza riposo. Le reazioni avverse al farmaco riportate in queste tabelle sono quelle verificatesi nello 0,1% o più dei pazienti trattati con pramipexolo e sono state riportate significativamente più spesso nei pazienti trattati con pramipexolo che in quelli trattati con placebo, o dove la reazione sia stata ritenuta clinicamente rilevante. Comunque, la maggior parte delle reazioni avverse al farmaco comuni sono state da lievi a moderate, esse solitamente si manifestano all'inizio della terapia e poi per la maggior parte tendono 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 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, eventi avversi 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 al giorno (vedere paragrafo 4.2). Reazioni avverse al farmaco più frequenti in associazione a levodopa sono state discinesie. 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	Reazioni Avverse al Farmaco
Disturbi psichiatrici	
Comune	sogni anomali, sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni; stato confusionale, allucinazioni, insonnia, irrequietezza
Non comune	shopping compulsivo, delirio, ipersessualità, disturbi della libido, paranoia, gioco d'azzardo patologico
Non nota	alimentazione incontrollata, iperfagia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	capogiri, discinesia, sonnolenza
Comune	amnesia, cefalea
Non comune	ipercinesia, episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope
Patologie dell'occhio	
Comune	disturbi della vista inclusa visione offuscata e acutezza visiva ridotta
Patologie vascolari	
Molto comune	ipotensione
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

Esami diagnostici	
Comune	calo di peso
Non comune	aumento di peso

Sindrome delle gambe senza riposo, eventi avversi più comuni

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 5\%$) segnalate nei pazienti con sindrome delle gambe senza riposo in trattamento con pramipexolo sono state nausea, cefalea, capogiri e affaticamento. Nausea e affaticamento sono stati riportati più spesso nelle pazienti di sesso femminile trattate con pramipexolo (rispettivamente nel 20,8% e nel 10,5%) rispetto a quelli di sesso maschile (6,7% e 7,3%, rispettivamente).

Tabella 2: Sindrome delle Gambe senza riposo

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni Avverse al Farmaco
Disturbi psichiatrici	
Comune	sogni anomali, insonnia
Non comune	Confusione, allucinazioni, disturbi della libido, irrequietezza
Non nota	sintomi comportamentali di disturbi del controllo degli impulsi e compulsioni come alimentazione incontrollata, shopping compulsivo, ipersessualità e gioco d'azzardo patologico; delusione, iperfagia, paranoia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	capogiri, cefalea, sonnolenza
Non comune	episodi di sonno ad esordio improvviso, sincope
Non nota	Amnesia, discinesia, ipercinesia
Patologie dell'occhio	
Non comune	disturbi della vista inclusa visione offuscata e acutezza visiva ridotta
Patologie vascolari	
Non comune	ipotensione
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
Non comune	edema periferico
Esami diagnostici	
Non comune	calo di peso, aumento di peso

Sonnolenza

Pramipexolo è associato a sonnolenza (8,6%) ed è stato associato non comunemente a sonnolenza eccessiva diurna e ad episodi di sonno ad esordio improvviso (0,1%). Vedere anche paragrafo 4.4.

Alterazioni della libido

Pramipexolo può essere associato ad alterazioni della libido (aumento (0,1%) o diminuzione (0,4%)).

Disturbi del controllo degli impulsi e comportamenti compulsivi

I pazienti trattati con agonisti della dopamina, incluso pramipexolo soprattutto ad alti dosaggi, per la malattia di Parkinson, hanno mostrato segni di gioco d'azzardo patologico, aumento della libido e ipersessualità, generalmente reversibili con riduzione della dose o sospensione del trattamento. Vedere anche paragrafo 4.4.

In uno studio trasversale, di screening retrospettivo e caso-controllo effettuato su 3090 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 non troppo avanzata (≤ 65 anni), il non essere sposati e casi in famiglia riferiti dal paziente di propensione per il gioco d'azzardo patologico.

4.9 Sovradosaggio

Non vi è esperienza diretta di un sovradosaggio. Le reazioni avverse attese dovrebbero essere quelle correlate al profilo farmacodinamico di un agonista della dopamina, inclusi nausea, vomito, ipercinesia, allucinazioni, agitazione e ipotensione. Non vi è un antidoto prestabilito in caso di sovradosaggio da agonista dopaminergico. Se sono presenti i segni di una stimolazione del sistema nervoso centrale, può essere utilizzato 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: agonisti della dopamina, codice ATC: N04BC05

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

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

Il meccanismo d'azione del pramipexolo nel trattamento della sindrome delle gambe senza riposo non è noto. Le prove neurofarmacologiche suggeriscono il coinvolgimento del sistema dopaminergico primario.

In volontari sani è stata osservata una diminuzione dose-dipendente di prolattina.

Studi clinici nella malattia di Parkinson

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

Gli studi clinici controllati hanno coinvolto approssimativamente 2100 pazienti con gravità della patologia compresa tra gli stadi I e IV di Hoehn e Yahr. Di questi, circa 900 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 deve 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.

Studi clinici nella sindrome delle gambe senza riposo

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

stata dimostrata nel corso di studi controllati condotti su pazienti trattati fino a 12 settimane. Il mantenimento dell'effetto non è stato sufficientemente studiato.

I parametri primari per valutare l'efficacia dei risultati sono stati la variazione media dal valore basale nella scala di misurazione della sindrome delle gambe senza riposo (IRLS) e il Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). Per entrambi gli endpoint primari sono state osservate differenze statisticamente significative per i gruppi trattati con pramipexolo alle dosi di 0,25 mg, 0,5 mg e 0,75 mg rispetto al placebo. Dopo 12 settimane di trattamento il punteggio IRLS basale era migliorato 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 $p < 0,0001$). La percentuale dei responder CGI-I (migliorati, molto migliorati) era rispettivamente 51,2% e 72,0% per il placebo e per pramipexolo (differenza 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$). L'efficacia è stata osservata con 0,088 mg di base (0,125 mg di sale) al giorno già dopo la prima settimana di trattamento.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

La via principale di eliminazione del pramipexolo è l'escrezione renale, in forma immodificata. Circa il 90% del farmaco ^{14}C -marcato assorbito viene escreto attraverso i reni, mentre si rinviene nelle feci una percentuale inferiore al 2%. 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.

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

Amido pregelatinizzato (amido di mais 1500)
Mannitolo
Cellulosa microcristallina
Povidone (27,0-32,4)
Talco
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

Blister (PA/ALU/PVC – alluminio): 10 compresse per ogni blister
Astuccio contenente 3 o 10 blister (30 o 100 compresse)

E' 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

Errekappa Euroterapici S.p.A.
Via Ciro Menotti, 1/A – 20129 Milano
Italia

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

- "0,088 mg compresse" 30 compresse in blister PA/ALU/PVC/AL – AIC 039833013
- "0,088 mg compresse" 100 compresse in blister PA/ALU/PVC/AL – AIC 039833025
- "0,18 mg compresse" 30 compresse in blister PA/ALU/PVC/AL – AIC 039833037
- "0,18 mg compresse" 100 compresse in blister PA/ALU/PVC/AL – AIC 039833049
- "0,7 mg compresse" 30 compresse in blister PA/ALU/PVC/AL – AIC 039833052
- "0,7 mg compresse" 100 compresse in blister PA/ALU/PVC/AL – AIC 039833064
- "1,1 mg compresse" 100 compresse in blister PA/ALU/PVC/AL – AIC 039833076
- "1,1 mg compresse" 30 compresse in blister PA/ALU/PVC/AL – AIC 039833088
- "0,35 mg compresse" 30 compresse in blister PA/ALU/PVC/AL – AIC 039833090
- "0,35 mg compresse" 100 compresse in blister PA/ALU/PVC/AL – AIC 039833102

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

29.12.2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2013

Agenzia Italiana del Farmaco