

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pramipexol Stada 0,088 mg comprimate:

Pramipexol Stada 0,18 mg comprimate

Pramipexol Stada 0,7 mg comprimate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

*Pramipexol Stada 0,088 mg comprimate:*

Un comprimat conține pramipexol bază 0,088 mg, sub formă de diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,125 mg.

*Pramipexol Stada 0,18 mg comprimate*

Un comprimat conține pramipexol bază 0,18 mg, sub formă de diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,25 mg.

*Pramipexol Stada 0,7 mg comprimate*

Un comprimat conține pramipexol bază 0,7 mg, sub formă de diclorhidrat de pramipexol monohidrat 1,0 mg..

Va rugam retineti:

Dozele de pramipexol asa cum au fos publicate in literatura de specialitate se refera la sarea acestuia.

Prin urmare, dozele vor fi exprimate atat in termeni de pramipexol baza cat si in termeni de pramipezol sare (in paranteze).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ.

Comprimat.

*Pramipexol Stada 0,088 mg comprimate*

Comprimate albe până la aproape albe, rotunde, netede pe ambele fețe

*Pramipexol Stada 0,18 mg comprimate*

Comprimate albe până la aproape albe, ovale, cu linie mediană pe ambele fețe. Aceste comprimate pot fi divizate în doze egale.

*Pramipexol Stada 0,7 mg comprimate*

Comprimate albe până la aproape albe, rotunde, cu linie mediană pe ambele fețe. Aceste comprimate pot fi divizate în doze egale.

### 4. DATE CLINICE

## 4.1 Indicații terapeutice

Pramipexol Stada comprimate este indicat pentru tratamentul semnelor și simptomelor formei idiopatice a bolii Parkinson, ca monoterapie (fără levodopa) sau în asociere cu levodopa, de exemplu pe tot parcursul bolii, până în stadiile avansate când eficacitatea tratamentului cu levodopa scade sau nu persistă și devine fluctuantă (fluctuații de tip „on - off”)

Pramipexol Stada este indicat pentru tratamentul simptomatic, de intensitate moderată până la severă a sindromului picioarelor neliniștite în doze de până la 0,54 mg bază (0,75 mg sare) (vezi pct. 4.2).

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### Boala Parkinson

Doza zilnică se administrează divizată în prize egale de trei ori pe zi

#### Inițierea tratamentului

Dozele trebuie crescute treptat, pornind de la o doză zilnică inițială de 0,264 mg bază (0,375 mg sare), care se crește apoi la intervale de 5– 7 zile. Dacă nu apar reacții de intoleranță, doza se crește treptat până se obține efectul terapeutic maxim.

Schema de creștere a dozelor de Pramipexol				
Săptămâna	Doza (mg bază)	Doza zilnică totală (mg bază)	Doza (mg sare)	Doza zilnică totală (mg sare)
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	1,5

Dacă doza trebuie mărită în continuare, doza zilnică trebuie crescută cu 0,54 mg bază (0,75 mg sare) pe săptămână, până la doza maximă de 3,3 mg bază (4,5 mg sare) pe zi.

Totuși trebuie menționat că incidența somnolenței crește la doze mai mari de 1,5 mg pe zi (vezi pct. 4.8).

#### Tratamentul de întreținere

Doza zilnică individuală trebuie să fie cuprinsă între 0,264 mg bază (0,375 mg sare) și maxim 3,3 mg bază (4,5mg sare). În cadrul studiilor pivot care au urmărit creșterea dozelor, eficacitatea tratamentului a fost observată începând cu doza zilnică de 1,1 mg bază (1,5 mg sare) pe zi. Ajustări ulterioare ale dozajului trebuie făcute în funcție de răspunsul clinic și incidența reacțiilor adverse. În cadrul studiilor clinice, aproximativ 5% din pacienți au fost tratați cu doze mai mici de 1,1 mg bază (1,5 mg sare). În stadiile avansate ale bolii Parkinson, doze mai mari de 1,1 mg (1,5 mg sare) pe zi pot fi utile pacienților la care se intenționează reducerea dozei de levodopa. Se recomandă ca dozele de levodopa să fie reduse atât pe durata creșterii dozei, cât și a tratamentului de întreținere cu pramipexol, în funcție de răspunsul clinic al fiecărui pacient (vezi pct. 4.5).

#### Întreruperea tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente dopaminergice poate duce la apariția sindromului neuroleptic malign. De aceea, tratamentul cu pramipexol trebuie redus în mod treptat, cu câte 0,54 mg bază (0,75 mg sare) pe zi, până când doza zilnică ajunge la 0,54 mg bază (0,75 mg sare). Apoi, doza trebuie redusă cu câte 0,264 mg bază (0,375 mg sare) pe zi (vezi pct. 4.4).

#### Insuficiență renală

Eliminarea pramipexolului este dependentă de funcția renală. Pentru inițierea tratamentului se recomandă următoarea schemă terapeutică:

Pacienții cu clearance al creatininei peste 50 ml/min nu necesită scăderea dozei zilnice.

La pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 50 ml/min, doza zilnică inițială de pramipexol trebuie divizată în două prize, începând cu 0,088 mg bază (0,125 mg sare) de două ori pe zi (0,176 mg bază/ 0,25 mg sare pe zi). Nu ar trebui depășită o doză zilnică maximă de 1,57 mg pramipexol bază (2,25 mg de sare).

La pacienții cu clearance al creatininei sub 20 ml/min, doza zilnică de pramipexol se administrează în priză unică, începând cu 0,088 mg bază (0,125 mg sare) pe zi. Nu ar trebui depășită o doză zilnică maximă de 1,1 mg pramipexol bază (1,5 mg de sare).

Dacă funcția renală este afectată în timpul tratamentului de întreținere, doza zilnică de pramipexol trebuie redusă cu un procent egal cu cel cu care scade funcția renală; de exemplu, dacă clearance-ul creatininei scade cu 30%, atunci doza zilnică de pramipexol trebuie redusă cu 30%. Doza zilnică poate fi administrată în două prize separate dacă clearance-ul creatininei este cuprins între 20 și 50 ml/min și în doză unică zilnică dacă clearance-ul creatininei este sub 20 ml/min.

#### Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, ajustarea dozelor nu este, probabil, necesară, întrucât aproximativ 90% din substanța activă absorbită este excretată pe cale renală. Cu toate acestea, posibila influență a insuficienței hepatice asupra farmacocineticii pramipexol nu a fost investigată.

#### Administrarea la copii și adolescenți

La copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani, siguranța și eficacitatea tratamentului cu pramipexol nu au fost stabilite.

#### Sindromul picioarelor neliniștite

Doza inițială recomandată de pramipexol este de 0,088 bază (0,125 mg sare) administrată o dată la 2-3 ore înainte de culcare. Pentru pacienții care necesită suplimentar o reducere a simptomatologiei, doza poate fi crescută la fiecare 4-7 zile până la un maxim de 0,54 mg bază (0,75 mg sare) pe zi (după cum se observă în tabelul de mai jos).

Schema de dozare cu Pramipexol		
Etapă de titrare	Doză unică seara (mg bază)	Doză unică, seara (mg sare)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* dacă este necesar		

Răspunsul la tratament al pacientului trebuie evaluat după 3 luni de tratament și trebuie restabilită necesitatea continuării tratamentului. Dacă tratamentul este întrerupt pentru mai mult de câteva zile, trebuie reînceput tratamentul prin creșterea treptată a dozei după cum este prevăzut mai sus.

#### Întreruperea tratamentului

Deoarece doza zilnică pentru tratamentul sindromului picioarelor neliniștite nu va depăși 0,54 mg bază (0,75 mg sare), pramipexol poate fi întrerupt fără o scădere treptată. Într-un studiu placebo-controlat cu durată de 26 săptămâni s-a observat reapariția simptomelor sindromului picioarelor neliniștite (agravarea severității simptomelor față de valoarea inițială) la 10% dintre pacienți (14 din 135) după întreruperea bruscă a tratamentului. S-a descoperit că acest efect a fost similar pentru toate dozele.

### Insuficiență renală

Eliminarea pramipexolului este dependentă de funcția renală. Pacienții cu clearance al creatininei peste 20 ml/min nu necesită reducerea zilnică a dozei.

Utilizarea pramipexolului nu a fost studiată la pacienții hemodializați sau la pacienții cu insuficiență renală severă.

### Insuficiență hepatică

Nu este necesară dozarea pramipexolului la pacienții cu insuficiență hepatică, deoarece aproximativ 90% din substanța activă se excretă pe cale renală.

### Copii și adolescenți

Pramipexol nu este recomandat pentru utilizarea la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani datorită lipsei datelor cu privire la siguranță și eficacitate.

### Sindrom Tourette

#### Copii și adolescenți

Pramipexol nu este recomandat pentru utilizare la copiii și adolescenții cu vârsta sub 18 ani deoarece eficacitatea și siguranța nu a fost stabilită la această populație. Pramipexol nu trebuie utilizat la copiii sau adolescenții cu sindrom Tourette din cauza raportului beneficiu-risc negativ pentru această afecțiune (vezi pct. 5.1).

### **Mod de administrare**

Comprimatele se administrează oral, înghițite cu apă, și pot fi administrate cu sau fără alimente

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la pramipexol sau la oricare dintre excipienții listați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Când se prescrie pramipexol comprimate pacienților cu boală Parkinson și insuficiență renală, se recomandă scăderea dozei, așa cum este specificat la pct. 4.2.

#### Halucinații

Halucinațiile sunt cunoscute ca reacție adversă a tratamentului cu agonști dopaminergici și levodopa. Pacienții trebuie informați despre posibilitatea apariției halucinațiilor (mai ales vizuale).

#### Diskinezie

În stadiile avansate ale bolii Parkinson, în timpul creșterii inițiale a dozei de pramipexol administrat în asociere cu levodopa poate apărea diskinezie. În această situație, doza de levodopa trebuie scăzută.

#### Stare de somnolență și episoade de somn cu instalare bruscă

Tratamentul cu pramipexol a fost asociat cu apariția stării de somnolență și a episoadelor de somn cu instalare bruscă, mai ales la pacienții cu boală Parkinson. Instalarea bruscă a somnului în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără a fi conștient sau fără semne de avertizare, a fost raportată mai puțin frecvent. Pacienții trebuie informați asupra acestui aspect și avertizați să manifeste prudență atunci când conduc vehicule sau lucrează cu utilaje în timpul tratamentului cu pramipexol. Pacienții care au prezentat somnolență și/sau un atac de somn cu instalare bruscă trebuie să renunțe la conducerea vehiculelor sau folosirea de utilaje. În plus, trebuie avută în vedere scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. Datorită posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent cu alte medicamente sedative sau consumă băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu pramipexol (vezi pct. 4.5, 4.7 și pct. 4.8).

#### Tulburări ale controlului impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru dezvoltarea tulburărilor de control al impulsurilor. Pacienții și personalul medical trebuie avertizați că simptomele comportamentale a tulburărilor de control al impulsurilor, incluzând creșterea libidoului, hipersexualitate, bulimia și oniomania pot apare la pacienții tratați cu agonști de dopamină, cum ar fi pramipexol. Trebuie luată în considerare scăderea dozei/întreruperea tratamentului prin scăderea treptată a dozei dacă se dezvoltă astfel de simptome.

#### Episoade maniacale și delir

Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru a observa instalarea episoadelor maniacale și a delirului. Pacienții și persoanele care îi au în îngrijire trebuie să fie conștienți că pacienții tratați cu pramipexol pot manifesta episoade maniacale și delir. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei / întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă se instalează astfel de simptome.

#### Tulburări psihotice

Pacienții cu tulburări psihotice trebuie tratați cu agonști dopaminergici numai dacă beneficiile potențiale sunt mai mari decât riscurile.

Trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente antipsihotice și pramipexol (vezi pct. 4.5).

#### Monitorizare oftalmologică

Se recomandă efectuarea consultului oftalmologic la intervale periodice sau dacă apar tulburări de vedere.

#### Afecțiuni cardiovasculare severe

În cazul asocierii afecțiunilor cardiovasculare severe, se recomandă prudență. Datorită riscului general de hipotensiune arterială ortostatică asociat terapiei dopaminergice, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, mai ales la inițierea tratamentului.

#### Sindrom neuroleptic malign

Simptome caracteristice sindromului neuroleptic malign au fost raportate în asociere cu întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente dopaminergice (vezi pct. 4.2).

#### Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei

Pentru a opri tratamentul la pacienții cu boala Parkinson, doza de pramipexol trebuie redusă treptat (vezi pct. 4.2.). Pot apărea reacții adverse non-motorii la reducerea treptată sau oprirea administrării agonștilor dopaminei, incluzând pramipexolul. Simptomele includ apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere, care poate fi severă. Pacienții trebuie informați cu privire la acest lucru înainte de reducerea treptată a dozei de agonist al dopaminei și trebuie monitorizați regulat după aceea. În cazul unor simptome persistente, poate fi necesară creșterea temporară a dozei de pramipexol (vezi pct. 4.8).

#### Agravarea simptomatologiei

Rapoartele din literatura de specialitate indică faptul că tratamentul pentru sindromul picioarelor neliniștite cu medicamente dopaminergice poate determina agravarea simptomatologiei. Agravarea se referă la declanșarea simptomelor seara mai devreme (sau chiar după amiaza), la accentuarea simptomelor, și la extinderea simptomelor spre alte extremități. Agravarea simptomatologiei a fost investigată, în mod special, într-un studiu clinic controlat pe o perioadă de peste 26 săptămâni. Agravarea a fost observată la 11,8% dintre pacienții din grupul pramipexol (N=152) și 9,4% dintre pacienții din grupul placebo (N=149). Analizele Kaplan-Meier a timpului până la agravarea simptomatologiei nu a arătat nicio diferență semnificativă între grupurile cu pramipexol și placebo.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Legarea de proteinele plasmatic

La om, pramipexolul se leagă de proteinele plasmatic într-o proporție foarte mică (< 20%), metabolizarea fiind redusă. De aceea, interacțiunile cu alte substanțe medicamentoase care influențează legarea de proteinele plasmatic sau eliminarea prin metabolizare sunt puțin probabile. Deoarece anticolinergicele sunt eliminate mai ales prin metabolizare, posibilitatea interacțiunilor este

redușă, cu toate că interacțiunile cu medicamentele anticolinergice nu au fost practic investigate. Nu există interacțiuni farmacocinetice cu selegilina și levodopa.

#### Inhibitori/ competitori ai căii active de eliminare renală

Cimetidina reduce clearance-ul renal al pramipexolului cu aproximativ 34%, probabil datorită inhibării sistemului de transport al cationilor secretați la nivelul tubilor renali. De aceea, medicamentele care inhibă calea activă de eliminare renală sau sunt eliminate pe această cale, cum sunt cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatina, chinidina și procainamida pot interacționa cu pramipexolul, având ca efect reducerea clearance-ului pramipexolului. În cazul administrării acestor medicamente concomitent cu pramipexol, trebuie avută în vedere reducerea dozei de pramipexol.

#### Asocierea cu levodopa

Când pramipexol este administrat în asociere cu levodopa, se recomandă scăderea dozei de levodopa și menținerea constantă a dozei oricărui alt medicament antiparkinsonian în perioada în care doza de pramipexol este crescută.

Din cauza posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență în cazul în care pacienții sunt tratați cu alte medicamente sedative sau consumă băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu pramipexol (vezi pct. 4.4, 4.7 și 4.8).

#### Medicamente antipsihotice

Trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente antipsihotice și pramipexol (vezi pct. 4.4), de exemplu dacă sunt de așteptat efecte antagoniste.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Efectul asupra sarcinii și alăptării nu a fost investigat la om. Pramipexolul nu a demonstrat potențial teratogen la șobolani și iepuri, dar s-a dovedit embriotoxic la șobolan în doze materno-toxice (vezi pct. 5.3).

pramipexol trebuie administrat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar, și anume, dacă se consideră că beneficiile potențiale justifică riscurile potențiale la care este expus fătul.

#### Alăptarea

Deoarece tratamentul cu pramipexol inhibă secreția de prolactină la om, se anticipează inhibarea secreției lactate. Excreția de pramipexol în laptele matern nu a fost studiată la om. La șobolan, concentrația de substanță activă marcată radioactiv a fost mai mare în lapte decât în plasmă.

În absența datelor disponibile la om, pramipexol nu trebuie administrat în perioada alăptării. Totuși, dacă administrarea este absolut necesară, alăptarea la sân trebuie întreruptă.

#### Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra fertilității la om. Studiile la animale, arată că pramipexolul afectează ciclurile estrale și scade fertilitatea la femele, cum este de așteptat de la un agonist al dopaminei. Totuși, aceste studii nu au arătat efecte dăunătoare directe sau indirecte privind fertilitatea la masculi.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pramipexol are o influență majoră asupra abilității de a conduce și de a folosi utilaje.

Pot să apară halucinații și somnolență.

Pacienții aflați în tratament cu pramipexol și care prezintă somnolență și/ sau episoade de somn cu instalare bruscă trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu desfășoare activități (de exemplu, folosirea de utilaje) în care afectarea atenției ar putea să-i pună pe ei sau persoanele din jur în pericol de accidente grave sau letale, până când aceste episoade recurente și somnolența nu dispar (vezi și pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

## 4.8 Reacții adverse

Analiza datelor obținute în urma studiilor clinice placebo controlate, cuprinzând un număr de 1923 de pacienți tratați cu pramipexol și 1354 de pacienți cărora li s-a administrat placebo, a evidențiat raportarea frecventă a reacțiilor adverse pentru ambele grupuri. 63% din pacienții tratați cu pramipexol și 52% din pacienții cărora li s-a administrat placebo au raportat cel puțin o reacție adversă.

Majoritatea reacțiilor adverse la medicament apar de obicei la începutul tratamentului și cele mai multe au tendința de a dispărea chiar în cazul continuării tratamentului.

În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvență (număr de pacienți la care poate să apară reacția adversă) utilizând următoarele categorii:

- foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ),
- frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ),
- mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ),
- rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ),
- foarte rare ( $< 1/10000$ ),
- cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

### Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții cu boală Parkinson

Cele mai frecvente ( $\geq 5\%$ ) reacții adverse raportate la pacienții cu boală Parkinson, întâlnite mai des la cei tratați cu pramipexol decât la cei cărora li s-a administrat placebo, au fost greață, diskinezie, hipotensiune arterială, amețeli, somnolență, insomnie, constipație, halucinații, cefalee și oboseală. Incidența somnolenței este crescută la doze mai mari de 1,5 mg sare de pramipexol /zi (vezi pct. 4.2). În cazul asocierii cu levodopa, reacția adversă cea mai frecventă a fost diskinezia. La începutul tratamentului poate să apară hipotensiune arterială, în special dacă doza de pramipexol este crescută prea repede.

Tabelul 1: Boala Parkinson

Clasificare pe Aparate Sisteme și Organe	Reacție Adversă
<b><i>Infecții și infestări</i></b>	
Mai puțin frecvente	pneumonie
<b><i>Tulburări endocrine</i></b>	
Mai puțin frecvente	secreție inadecvată de hormon antidiuretic <sup>1</sup>
<b><i>Tulburări psihice</i></b>	
Frecvente	vise neobișnuite, simptome comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor și comportament compulsiv, confuzie, halucinații, insomnie,
Mai puțin frecvent:	Apetit alimentar crescut, cumpărat compulsiv, iluzii, hiperfagie, hipersexualitate, tulburări ale libidoului, paranoia, dependență patologică de jocuri de noroc, neliniște, delir
<b><i>Rare</i></b>	episoade maniacale
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>	
Foarte frecvente	amețeli, dischinezie, somnolență
Frecvente	amnezie, cefalee
Mai puțin frecvente	amnezie, hiperchinezie, episoade de

	somn cu instalare bruscă, sincopă
<b>Tulburări oculare</b>	tulburări vizuale incluzând diplopie, vedere încețoșată și acuitate vizuală scăzută
Frecvente	
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente	insuficiență cardiacă <sup>1</sup>
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente	hipotensiune arterială
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Mai puțin frecvente	dispnee, sughit
<b>Tulburări gastrointestinale</b>	
Foarte frecvente	greață
Frecvente	constipație, vărsături
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Mai puțin frecvente	reacții de hipersensibilitate, prurit, erupție cutanată
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Frecvente	oboseală, edeme periferice
Cu frecvență necunoscută	Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei, incluzând apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere.
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente	Scădere ponderală inclusiv scăderea apetitului alimentar
Mai puțin frecvent:	Creștere ponderală

<sup>1</sup> Această reacție adversă a fost observată în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Cu o certitudine de 95 %, categoria de frecvență nu este mai mare decât mai puțin frecvente, dar ar putea fi mai mică. O estimare precisă a frecvenței nu este posibilă deoarece reacția adversă nu a fost raportată în baza de date a studiului clinic în care au fost înrolați 2.762 pacienți cu boală Parkinson tratați cu pramipexol.

#### Sindromul picioarelor neliniștite, cele mai frecvente reacții adverse

Cele mai frecvente ( $\geq 5\%$ ) reacții adverse raportate la pacienții cu sindromul picioarelor neliniștite tratați cu pramipexol au fost greață, cefalee, amețeli și fatigabilitate. Greața și fatigabilitatea au fost raportate mai des la femeile tratate cu pramipexol (20,8% și respectiv 10,5%) comparativ cu bărbații (6,7% și respectiv 7,3%).

Tabelul 2 Sindromul picioarelor neliniștite

Clasificare pe Aparate Sisteme și Organe	Reacție Adversă
<b>Infecții și infestări</b>	
Mai puțin frecvent	pneumonie
<b>Tulburări endocrine</b>	
Mai puțin frecvente	secreție inadecvată de hormon antidiuretic <sup>1</sup>
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente	vise neobișnuite, insomnie
Mai puțin frecvent:	comportament anormal, delir, hipersexualitate, creșterea apetitului alimentar paranoia, dependență patologică de jocuri de noroc stare de confuzie,



	iluzii, halucinații, hiperfagie, tulburări ale libidoului, paranoia, neliniște, episoade maniacale <sup>1</sup> , delir <sup>1</sup>
<b><i>Tulburări ale sistemului nervos</i></b>	
Frecvente	amețeli, cefalee, somnolență
Mai puțin frecvente	amnezie, diskinezie, hiperkinezie, episoade de somn cu instalare bruscă
<b><i>Tulburări oculare</i></b>	
Mai puțin frecvente	tulburări de vedere, incluzând diplopie, vedere încețoșată și acuitate vizuală scăzută
<b><i>Tulburări cardiace</i></b>	
Mai puțin frecvente	insuficiență cardiacă <sup>1</sup>
<b><i>Tulburări vasculare</i></b>	
Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială
<b><i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i></b>	
Mai puțin frecvente	dispnee, sughit
<b><i>Tulburări gastrointestinale</i></b>	
Foarte frecvente	greață
Frecvente	constipație, vărsături
<b><i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i></b>	
Mai puțin frecvente	reacții de hipersensibilitate, prurit, erupție cutanată
<b><i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i></b>	
Frecvente	oboseală
Mai puțin frecvent:	edeme periferice
Cu frecvență necunoscută	Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei, incluzând apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere.
<b><i>Investigații diagnostice</i></b>	
Mai puțin frecvent:	scădere ponderală, inclusiv scăderea apetitului alimentar, creștere ponderală

<sup>1</sup> Această reacție adversă a fost observată în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Cu o certitudine de 95 %, categoria de frecvență nu este mai mare decât mai puțin frecvente, dar ar putea fi mai mică. O estimare precisă a frecvenței nu este posibilă deoarece reacția adversă nu a fost raportată în baza de date a studiului clinic în care au fost înrolați 1395 pacienți cu sindromul picioarelor neliniștite tratați cu pramipexol.

#### Somnolență

Tratamentul cu pramipexol a fost asociat cu somnolență și, mai puțin frecvent, cu somnolență diurnă excesivă și episoade de somn cu instalare bruscă (vezi pct. 4.4).

#### Tulburări ale libidoului

Tratamentul cu pramipexol se poate asocia mai puțin frecvent cu tulburări ale libidoului (creștere sau diminuare).

#### Tulburări ale controlului impulsurilor și comportament compulsiv

Poate să apară dependența patologică de jocuri de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, cheltuieli compulsive, creșterea necontrolată a apetitului alimentar și bulimia la pacienții tratați cu agonști dopaminergici, incluzând ropinirol (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic de control, retrospectiv, încrucișat, incluzând 3090 pacienți cu boală Parkinson, 13,6% dintre pacienții care au primit tratament dopaminergic sau non-dopaminergic, au avut simptome

ale tulburării controlului impulsurilor în timpul ultimelor șase luni. Manifestările observate au fost dependența patologică de jocurile de noroc, oniomania, bulimia și comportamentul sexual compulsiv (hipersexualitate). Factorii de risc independenți posibili pentru tulburări de control ale impulsurilor au inclus tratament dopaminergic și doze mari de tratament dopaminergic, vârsta mai tânără ( $\leq 65$  de ani), necăsătoriți și cu antecedente familiale de comportament dependent de jocurile de noroc.

#### Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei

Pot apărea reacții adverse non-motorii la reducerea treptată sau oprirea administrării agonștilor dopaminei, incluzând pramipexolul (vezi pct. 4.4).

#### Insuficiență cardiacă

În cadrul studiilor clinice și a experienței ulterioare punerii pe piață, insuficiența cardiacă a fost raportată la pacienți tratați cu pramipexol. Într-un studiu farmacoepidemiologic, utilizarea pramipexolului a fost asociată unui risc crescut de insuficiență cardiacă comparativ cu o terapie fără pramipexol (raportul de risc observat 1,86; 95% ÎI, 1,21-2,85).

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

## **4.9 Supradozaj**

Nu există experiență clinică referitoare la supradozajul masiv. Evenimentele adverse anticipate ar fi cele legate de proprietățile farmacodinamice ale agonștilor dopaminergici, incluzând greață, vărsături, hiperkinezie, halucinații, agitație și hipotensiune arterială. Nu se cunoaște niciun antidot pentru supradozajul cu agonști dopaminergici. Dacă apar semne de stimulare a sistemului nervos central, poate fi indicată administrarea unui agent neuroleptic. Terapia supradozajului poate necesita măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale, lavaj gastric, administrare intravenoasă de lichide, administrare de cărbune activat și monitorizare electrocardiografică.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente anti-Parkinsoniene, agonști dopaminergici, codul ATC: N04BC05

#### Mecanism de acțiune

Pramipexolul este un agonist dopaminergic care se leagă cu selectivitate și specificitate mare de subfamilia D2 a receptorilor pentru dopamină, având o afinitate preponderentă pentru receptorii D3 și o activitate intrinsecă totală. Pramipexolul ameliorează deficiențele motorii din boala Parkinson prin stimularea receptorilor dopaminergici din nucleul striat. Studiile la animale de laborator au demonstrat că pramipexolul inhibă sinteza, eliberarea și turnover-ul dopaminei.

Mecanismul de acțiune al pramipexolului ca tratament al Sindromului picioarelor neliniștite nu este cunoscut. Dovezi neurofarmacologice sugerează în principal implicarea sistemului dopaminergic.

### Efecte farmacodinamice

În studiile la voluntari, a fost observată diminuarea secreției de prolactină dependent de doză. Într-un studiu clinic cu voluntari sănătoși, unde doza de pramipexol au fost crescută mai repede (la fiecare 3 zile) decât era recomandat, până la 3,15 mg pramipexol bază (4,5 mg de sare) pe zi, s-a observat o creștere a presiunii arteriale și a frecvenței cardiace. Asemenea efecte nu au fost observate în studiile efectuate la pacienți.

### Studii clinice în boala Parkinson

La pacienți, pramipexolul ameliorează semnele și simptomele formei idiopatice a bolii Parkinson. Studiile clinice placebo controlate au inclus aproximativ 1800 de pacienți aflați în stadiile Hoehn și Yahr I – V de boală, tratați cu pramipexol. Dintre aceștia, aproximativ 1000 se aflau într-un stadiu mai avansat de boală, li s-a administrat tratament concomitent cu levodopa și au prezentat complicații motorii.

În stadiile inițiale și avansate ale bolii Parkinson, eficacitatea pramipexolului, urmărită în cadrul studiilor clinice controlate, s-a menținut timp de aproximativ șase luni. În studiile clinice deschise care au continuat timp de peste trei ani, nu au fost înregistrate semne de diminuare a eficacității terapeutice.

Într-un studiu clinic controlat, dublu orb, cu durata de 2 ani, tratamentul inițial cu pramipexol a întârziat în mod semnificativ apariția complicațiilor motorii și a scăzut incidența acestora, comparativ cu tratamentul inițial cu levodopa. Această întârziere în apariție a complicațiilor motorii în cazul tratamentului cu pramipexol trebuie pusă în balanță cu ameliorarea mai accentuată a funcțiilor motorii dată de levodopa (cuantificată prin modificarea medie pe scala UPDRS). Incidența generală a halucinațiilor și somnolenței a fost, în general, mai mare în faza de creștere a dozelor în grupul tratat cu pramipexol. Totuși, nu a fost înregistrată o diferență semnificativă pe perioada tratamentului de întreținere. Aceste date trebuie avute în vedere atunci când se inițiază tratamentul cu pramipexol la pacienții cu boală Parkinson.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pramipexol la toate subgrupele de copii și adolescenți cu boala Parkinson (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### Studii clinice referitoare la sindromul picioarelor neliniștite

Eficacitatea pramipexolului a fost evaluată în patru studii clinice placebo controlate la aproximativ 1000 de pacienți cu sindrom al picioarelor neliniștite idiopatic moderat până la sever.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost modificarea medie față de valorile inițiale ale scorului la Scala de Evaluare a Sindromului picioarelor neliniștite (SESPR) și la Impresie clinică globală a ameliorării (ICGA). Pentru ambele obiective primare s-au observat diferențe semnificative din punct de vedere statistic la grupurile tratate cu doze de pramipexol de 0,25 mg, 0,5 mg și 0,75 mg sare față de placebo. După 12 săptămâni de tratament scorul la SESPR s-a ameliorat de la 23,5 la 14,1 puncte pentru placebo și de la 23,4 la 9,4 puncte pentru pramipexol (doze combinate). Diferența medie ajustată a fost de -4,3 puncte (ÎI 95% -6,4; -2,1 puncte, valoare  $p < 0,0001$ ). Ratele de răspuns pentru ICGA (ameliorat, foarte mult ameliorat) au fost 51,2% și 72,0% pentru placebo și respectiv pramipexol (diferența de 20% ÎI 95%: 8,1%; 31,8%,  $p < 0,0005$ ). S-a observat eficacitatea la doze de 0,088 mg bază (0,125 mg sare) pe zi după prima săptămână de tratament).

Într-un studiu de polisomnografie placebo controlat cu durata de peste 3 săptămâni, pramipexolul a scăzut semnificativ numărul de mișcări periodice ale membrelor pe durata perioadei de stat în pat.

Eficacitatea pe termen lung a fost evaluată într-un studiu clinic placebo controlat. După 26 săptămâni de tratament a avut loc scăderea mediei ajustate din scorul total la SESPR cu 13,7 și 11,1 puncte grupul cu pramipexol și respectiv placebo, cu o diferență medie semnificativă statistic ( $p = 0,008$ ) de -2,6. Ratele de răspuns pentru ICGA (ameliorat, foarte mult ameliorat) au fost de 50,3% (80/159) și 68,5% (111/162) pentru placebo și respectiv pramipexol ( $p = 0,0001$ ), corespunzător unui număr de 6 pacienți (95 % ÎI: 3,5, 13,4) care aveau nevoie de tratament.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a derogat obligativitatea depunerii rezultatelor studiilor efectuate la subgrupurilor de copii și adolescenți cu sindromul picioarelor neliniștite cărora li se administra tratament cu pramipexol (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

### Studii clinice în sindrom Tourette

Eficacitatea pramipexolului (0,0625-0,5 mg/zi) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani cu sindrom Tourette a fost evaluată timp de 6 săptămâni într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo controlat și cu doză variabilă. Un total de 63 pacienți au fost randomizați (43 tratați cu pramipexol, 20 tratați cu placebo). Criteriul principal de evaluare a fost modificarea medie față de valorile inițiale ale scorului la Scala de Evaluare a Ticurilor- Total Tic Score (TTS) a Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Nu a fost înregistrată nicio diferență între pramipexol și placebo atât în ceea ce privește criteriul principal de evaluare sau pentru oricare dintre criteriile secundare de evaluare a eficacității, inclusiv scorul total YGTSS. Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) sau Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Reacțiile adverse care au apărut la cel puțin 5% din grupul de pacienți tratați cu pramipexol și mai frecvent la pacienții tratați cu pramipexol decât la cei la care s-a administrat placebo au fost: cefalee (37,9%, placebo 25,0%), somnolență (7,0%, placebo 5,0%), greață (18,6%, placebo 10,0%), vărsături (11,6%, placebo 0,0%), dureri în etajul abdominal superior (7,0%, placebo 5,0%), hipotensiune arterială ortostatică (9,3%, placebo 5,0%), mialgie (9,3%, placebo 5,0%), tulburări de somn (7,0%, placebo 0,0%), dispnee (7,0%, placebo 0,0%) și infecții la nivelul căilor respiratorii superioare (7,0%, placebo 5,0). Alte reacții adverse semnificative, care au dus la întreruperea administrării medicamentului la pacienții tratați cu pramipexol, au fost stări confuzionale, tulburări de vorbire sau agravarea bolii (vezi pct. 4.2).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

După administrarea orală, pramipexolul este absorbit rapid și complet după administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută este mai mare de 90%, iar concentrația plasmatică maximă se atinge în 1–3 ore de la administrare. Administrarea în timpul meselor nu scade gradul de absorbție a pramipexolului, ci doar viteza acesteia.

### Distribuție

Pramipexolul are o cinetică liniară, iar variațiile interindividuale ale concentrațiilor plasmatice sunt minime.

La om, legarea pramipexolului de proteinele plasmatice este foarte mică (< 20%), iar volumul de distribuție este mare (400 l). La șobolan au fost observate concentrații mari în țesutul cerebral (de aproximativ 8 ori mai mari decât cele plasmatice).

### Metabolizare

La om, pramipexolul este metabolizat numai în mică măsură.

### Eliminare

Excreția renală de pramipexol nemodificat reprezintă calea principală de eliminare. Aproximativ 90% din doza marcată cu <sup>14</sup>C este eliminată pe cale renală, în timp ce în materiile fecale se regăsește mai puțin de 2%. Clearance-ul total al pramipexolului este de aproximativ 500 ml/min, iar clearance-ul renal este de aproximativ 400 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ) variază între 8 ore la persoanele tinere și 12 ore la persoanele vârstnice.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Studii de toxicitate după administrarea de doze repetate arată că pramipexolul are efecte funcționale, afectând mai ales SNC și funcția de reproducere la femele, datorate probabil unui efect farmacodinamic exagerat.

La porcii de talie mică a fost observată scăderea tensiunii arteriale diastolice și sistolice și a frecvenței cardiace, iar la maimuță, tendința de a avea un efect hipotensiv.

Efectele potențiale ale pramipexolului asupra funcției de reproducere au fost studiate la șobolani și iepuri. Pramipexolul nu a demonstrat potențial teratogen la șobolani și iepuri, dar s-a dovedit embriotoxic la șobolani în doze materno-toxice. Datorită speciilor de animale selectate și a numărului limitat de parametri investigați, reacțiile adverse ale pramipexolului asupra sarcinii și asupra fertilității la sexul masculin nu au fost pe deplin elucidate.

La șobolani a fost observată o întârziere în dezvoltarea sexuală (de exemplu separarea prepuțului și deschiderea vaginului). Nu se cunoaște relevanța acestei observații la om.

Pramipexolul nu s-a dovedit a fi genotoxic. În cadrul unui studiu privind carcinogenitatea, la șobolanii de sex masculin au apărut hiperplazie a celulelor Leydig și adenoame, explicate prin efectul de inhibare a secreției de prolactină pe care îl are pramipexolul. Această observație nu prezintă relevanță clinică la om. Același studiu a arătat de asemenea că, la doze de 2 mg/kg (de sare) sau mai mari, tratamentul cu pramipexol a fost asociat cu apariția degenerescenței retiniene la șobolanii albi. Acest din urmă efect nu a fost observat la șobolanii cu pigmentație normală și nici în cadrul unui studiu de carcinogenitate cu durata de 2 ani la șoarecii albi sau la orice altă specie studiată.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Betadex  
Amidon de porumb  
Povidonă (K30)  
Celuloză microcristalină  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru.  
Stearat de magneziu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

*Blister din OPA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate.*

*Pramipexol STADA 0,088 mg comprimate:*  
Cutii conținând 3 blistere (30 de comprimate)

*Pramipexol STADA 0,18 mg comprimate:*  
Cutii conținând 3 sau 20 blistere (30 sau 200 de comprimate)

*Pramipexol STADA 0,7 mg comprimate:*  
Cutii conținând 3 sau 20 blistere (30 sau 200 de comprimate)

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18, 61118 Bad Vilbel,  
Germania

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7144/2014/01  
7145/2014/01-02  
7146/2014/01-02

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației -: Noiembrie 2014

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2017