

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pramipexole Aurobindo, 0,088 mg, tabletki
Pramipexole Aurobindo, 0,18 mg, tabletki
Pramipexole Aurobindo, 0,35 mg, tabletki
Pramipexole Aurobindo, 0,7 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletką zawiera 0,088 mg pramipeksolu, który odpowiada 0,125 mg pramipeksolu dichlorowodoru jednowodnego .
Jedna tabletką zawiera 0,18 mg pramipeksolu, który odpowiada 0,250 mg pramipeksolu dichlorowodoru jednowodnego.
Jedna tabletką zawiera 0,35 mg pramipeksolu, który odpowiada 0,500 mg pramipeksolu dichlorowodoru jednowodnego.
Jedna tabletką zawiera 0,7 mg pramipeksolu, który odpowiada 1,0 mg pramipeksolu dichlorowodoru jednowodnego.

Uwaga:

Dawki pramipeksolu, zgodnie z publikacjami w piśmiennictwie odnoszą się do postaci soli. Wobec tego, dawki będą podane do postaci zasady pramipeksolu i do postaci soli pramipeksolu (w nawiasach).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Pramipexole Aurobindo, 0,088 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie, ze ściętymi brzegami, niepowlekane tabletki, z wytłoczonym napisem "Y" z jednej strony "41" na drugiej stronie.

Pramipexole Aurobindo, 0,18 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, owalne, dwuwklęsły, ze ściętymi brzegami, niepowlekane tabletki, z wytłoczonym napisem 'Y' i '42' oddzielone linią podziału po jednej stronie i gładkie z linią podziału po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

Pramipexole Aurobindo, 0,35 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, owalne, dwuwklęsły, ze ściętymi brzegami, niepowlekane tabletki, z wytłoczonym napisem "Y" i "43" oddzielone linią podziału po jednej stronie i gładkie z linią podziału po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

Pramipexole Aurobindo, 0,7 mg, tabletki

Białe lub prawie białe, okrągłe, płaskie, ze ściętymi brzegami, niepowlekane tabletki, z wytłoczonym napisem "Y" i "45" oddzielone linią podziału po jednej stronie i gładkie z linią podziału po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pramipexole Aurobindo jest wskazany u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Choroba Parkinsona

Dawkę dobową podaje się w równo podzielonych dawkach 3 razy na dobę.

Leczenie początkowe

Dawki powinny być stopniowo zwiększane co 5 - 7 dni, od dawki początkowej 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę. Dawkowanie należy zwiększać do osiągnięcia największej skuteczności leczenia pacjentom, pod warunkiem iż u pacjentów nie występują niedopuszczalne działania niepożądane.

Schemat zwiększania dawkowania produktu Pramipexole Aurobindo				
Tydzień	Dawka (mg zasady)	Całkowita dawka dobową (mg zasady)	Dawka (mg soli)	Całkowita dawka dobową (mg soli)
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

Jeśli konieczne jest dalsze zwiększenie dawki, dawkę dobową należy zwiększać o 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę.

Należy jednak zaznaczyć, że częstość występowania senności zwiększa się po dawkach większych niż 1,5 mg (soli) na dobę (patrz punkt 4.8).

Leczenie podtrzymujące

Dawka indywidualna pramipeksolu powinna mieścić się w zakresie od 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) do maksymalnie 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Podczas zwiększania dawki, w głównych badaniach, skuteczność była obserwowana począwszy od dawki dobowej 1,1 mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane na podstawie odpowiedzi klinicznej i występowania działań niepożądanych. W badaniach klinicznych około 5 % pacjentów było leczonych dawkami mniejszymi niż 1,1 mg zasady (1,5 mg soli). W zaawansowanej chorobie Parkinsona, pramipeksol w dawkach większych niż 1,1 mg zasady (1,5 mg soli) na dobę może być odpowiedni dla pacjentów, u których zamierza się zmniejszyć dawki lewodopy. Zaleca się, aby dawka lewodopy była zmniejszana zarówno w czasie zwiększania dawki oraz leczenia podtrzymującego produktem Pramipexole Aurobindo, zależnie od reakcji indywidualnego pacjenta (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia

Nagłe przerwanie leczenia dopaminergicznego może doprowadzić do pojawienia się złośliwego zespołu neuroleptycznego. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę aż do zmniejszenia dawki dobowej do 0,54 mg zasady (0,75 mg soli). Następnie dawkę należy zmniejszać o 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Wydalenie pramipeksolu jest zależne od wydolności nerek. Proponuje się następujący schemat dawkowania w celu rozpoczęcia leczenia:

Pacjenci z klirensiem kreatyniny większym niż 50 ml/min nie wymagają zmniejszenia dawki dobowej, ani częstości dawkowania.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min, początkowa dawka dobową produktu Pramipexole Aurobindo powinna być podawana w dwóch podzielonych dawkach, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) dwa razy na dobę (0,176 mg zasady/0,25 mg soli na dobę). Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,57 mg zasady pramipeksolu (2,25 mg soli).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 20 ml/min, dawka dobową produktu Pramipexole Aurobindo powinna być podawana w pojedynczej dawce, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) na dobę. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,1 mg zasady pramipeksolu (1,5 mg soli).

Jeśli czynność nerek ulega pogorszeniu w czasie leczenia podtrzymującego, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu Pramipexole Aurobindo o taki sam procent, o jaki zmniejszył się klirens kreatyniny, tzn. jeśli klirens kreatyniny zmniejsza się o 30%, to należy zmniejszyć dawkę dobową produktu Pramipexole Aurobindo o 30%. Dawka dobową może być podawana w dwóch dawkach podzielonych, jeśli wartość klirensu kreatyniny wynosi pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min oraz w pojedynczej dawce, jeśli wartość klirensu kreatyniny jest mniejsza niż 20 ml/min.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Prawdopodobnie nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby, ponieważ około 90% wchłoniętej substancji czynnej wydalone jest przez nerki. Jednakże potencjalny wpływ niewydolności wątroby na farmakokinetykę pramipeksolu nie został zbadany.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności pramipeksolu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla zastosowania pramipeksolu w chorobie Parkinsona u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, połykać popijając wodą, tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z chorobą Parkinsona z zaburzeniami czynności nerek, którym przepisany jest produkt Pramipexole Arrow sugeruje się zmniejszenie dawki produktu Pramipexole Aurobindo zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

Omamy

Omamy są znanym objawem, który może wystąpić podczas leczenia agonistami dopaminy i lewodopą. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia omamów (głównie wzrokowych).

Dyskineza

W zaawansowanej chorobie Parkinsona, w leczeniu skojarzonym z lewodopą, mogą wystąpić dyskinezy w czasie początkowego zwiększania dawki produktu Pramipexole Aurobindo. Jeśli dyskinezy wystąpią, należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagle zasypianie i senność

Stosowanie pramipeksolu wiązało się z sennością i epizodami nagłego zasypiania, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Rzadko obserwowano epizody nagłego zasypiania w czasie aktywności dziennej, w niektórych przypadkach nieuświadomione i bez objawów ostrzegawczych. Pacjentów należy o tym poinformować i przestrzec, aby zachowywali czujność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w czasie leczenia produktem Pramipexole Aurobindo. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Ponadto, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia pramipeksolem. Ze względu na możliwe działanie addytywne, należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki uspokajające lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem (patrz punkt 4.5, 4.7 oraz 4.8).

Zaburzenia kontroli impulsów

Pacjenci powinni być regularnie monitorowani pod kątem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Pacjenci i ich opiekunowie powinni być świadomi, że behawioralne objawy zaburzenia kontroli impulsów w tym patologiczny hazard, wzmożone libido i hiperseksualność, wydatki kompulsywne lub zakupy, niepohamowany apetyt i kompulsywne jedzenie może wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym pramipeksolu. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszenie dawki, jeśli wystąpią takie objawy.

Pacjenci z zaburzeniami psychiatrycznymi

Pacjenci z zaburzeniami psychiatrycznymi mogą być leczeni agonistami dopaminy wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpsychotycznych z pramipeksolem (patrz punkt 4.5).

Kontrola okulistyczna

Zalecana jest kontrola okulistyczna w regularnych odstępach czasu lub jeśli występują zaburzenia widzenia.

Ciężkie choroby układu krążenia

W przypadku ciężkiej choroby sercowo-naczyniowej należy zachować ostrożność. Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, szczególnie na początku leczenia, ze względu na ogólne związane z leczeniem dopaminergicznym ryzyko niedociśnienia tętniczego ortostatycznego.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Informowano o objawach wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny w przypadku nagłego odstawienia leczenia dopaminergicznego (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiązanie z białkami osocza

Pramipeksol u ludzi w bardzo małym stopniu wiąże się z białkami osocza (< 20%), oraz w niewielkim stopniu ulega biotransformacji. Dlatego też, wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ leki przeciwcholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z lekami przeciwcholinergicznymi nie były badane. Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych z selegiliną i lewodopą.

Leki hamujące/konkurencyjne w aktywnej eliminacji nerkowej

Cymetydyna zmniejsza klirens nerkowy pramipeksolu o około 34%, prawdopodobnie poprzez hamowanie wydzielniczego systemu transportu kationów w kanalikach nerkowych. W związku z tym, leki, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalane tą drogą, takie jak

cymetydyna, amantadyna, meksyletyna, zydowudyna, cisplatyna, chinina i prokainamid, mogą wzajemnie oddziaływać z pramipeksolem, powodując zmniejszenie klirensu pramipeksolu. Należy jednocześnie Pramipexole Aurobindo.

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania produktu Pramipexole Aurobindo w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych produktów leczniczych przeciw parkinsonizmowi były utrzymywane na stałym poziomie, przy jednoczesnym zwiększaniu dawki produktu Pramipexole Aurobindo.

Z powodu możliwego działania addytywnego należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki o działaniu uspokajającym lub spożywają rozważać zmniejszenie dawki pramipeksolu w przypadku, gdy te produkty lecznicze są podawane alkohol podczas leczenia pramipeksolem (patrz punkt 4.4, 4.7 oraz 4.8).

Produkty lecznicze przeciwpsychotyczne

Należy unikać jednoczesnego podawania produktów leczniczych przeciwpsychotycznych z pramipeksolem (patrz punkt 4.4), np. jeśli spodziewane jest działanie antagonistyczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wpływ na ciążę i laktację u człowieka nie był badany. Pramipeksol nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików, działał jednak embriotoksycznie u szczurów w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Produktu Pramipexole Aurobindo nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest zdecydowanie konieczny, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Ponieważ leczenie pramipeksolem hamuje wydzielanie prolaktyny u kobiet, można spodziewać się zahamowania laktacji.

Nie badano czy pramipeksol jest wydzielany z mlekiem kobiecym. U szczurów po podaniu substancji czynnej znakowanej izotopem promieniotwórczym, radioaktywność była większa w mleku niż w osoczu.

Ze względu na brak danych dotyczących ludzi, produktu Pramipexole Aurobindo nie należy stosować w okresie karmienia piersią. Jednakże, jeżeli jego stosowanie jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań określających wpływ na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach, pramipeksol wpływał na fazę cyklu płciowego i zmniejszał płodność samic zgodnie z oczekiwaniem dla leku z grupy agonistów dopaminy. Badania te nie wykazały jednak pośredniego lub bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność u samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pramipexole Aurobindo może w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić omamy oraz senność.

Pacjenci leczeni produktem Pramipexole Aurobindo, u których stwierdzono występowanie senności i (lub) przypadków nagłego zasypiania, muszą być poinformowani o konieczności powstrzymania się od prowadzenia pojazdów i wykonywania czynności, w których stan zmniejszonej uwagi może

narazić ich lub inne osoby na ryzyko obrażeń lub śmierci (np. podczas obsługi maszyn), dopóki takie nawracające epizody i senność nie ustąpią (patrz również punkt 4.4, 4.5 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Spodziewane działania niepożądane

W przypadku stosowania produktu Pramipexole Aurobindo spodziewane są następujące działania niepożądane: koszmary senne, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli nawyków i popędów (impulsów) oraz zachowania kompulsywne, takie jak przejadanie się, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczny hazard; stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości; niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Na podstawie analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, obejmujących łącznie 1923 pacjentów otrzymujących pramipeksol i 1354 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane zgłaszano często w obu grupach. Co najmniej jedno działanie niepożądane zgłaszało 63% pacjentów otrzymujących pramipeksol i 52% pacjentów otrzymujących placebo.

Tabele 1 przedstawiają częstość występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo w przypadku choroby Parkinsona. Działania niepożądane leku przedstawione w tych tabelach wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeksem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, lub w przypadku, gdy zdarzenie to uznane zostało za klinicznie istotne. Większość działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana, zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała nawet, gdy kontynuowano leczenie.

W ramach klasyfikacji układów i narządów, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), według poniższej skali: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Choroba Parkinsona, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożdanymi leku u pacjentów z chorobą Parkinsona, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej po dawkach większych niż 1,5 mg soli pramipeksolu na dobę (patrz punkt 4.2). Częściej występującym działaniem niepożdanym leku w przypadku skojarzonego podawania z lewodopą była dyskineza. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego dobierania dawki pramipeksolu, może wystąpić niedociśnienie.

Tabela 1: Choroba Parkinsona

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia psychiczne	
Często	koszmary senne, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, omamy, bezsenność
Niezbyt często	objadanie się, kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność,

	hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczny hazard, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹ Działanie niepożądane wystąpiło w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Można stwierdzić z 95% pewnością, że częstość występowania tego działania nie jest większa niż „Niezbyt często”, lecz może być niższa. Precyzyjne oszacowanie częstości występowania jest niemożliwe, ponieważ działanie niepożądane nie wystąpiło w bazie danych badań klinicznych obejmującej 2762 pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych pramipeksolem.

Senność

Pramipeksol jest często związany z sennością i niezbyt często z nadmierną sennością dzienną oraz epizodami nagłego zasypiania (patrz również punkt 4.4).

Zaburzenia libido

Pramipeksol może być niezbyt często związany z zaburzeniami popędu (zwiększeniem lub zmniejszeniem).

Zaburzenia kontroli impulsów Patologiczne uprawianie hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydatki lub zakupy, niepohamowany apetyt oraz kompulsywne jedzenie może wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym pramipeksolu. (patrz punkt 4.4. "Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania").

W przekrojowym retrospektywnym przesiewowym badaniu porównawczym przypadków, obejmującym 3090 pacjentów z chorobą Parkinsona, u 13,6% wszystkich pacjentów przyjmujących leki dopaminergiczne oraz inne niż dopaminergiczne występowały objawy zaburzenia kontroli impulsów w ciągu ostatnich sześciu miesięcy. Obserwowane objawy obejmowały patologiczny hazard, kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt oraz kompulsywne zachowania seksualne (hiperseksualność). Potencjalne niezależne czynniki ryzyka zaburzeń nawyków i popędów (impulsów) obejmowały stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek leków dopaminergicznych, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan wolny oraz spontanicznie zgłaszane uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

Niewydolność serca

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących pramipeksol zgłaszano przypadki niewydolności serca. W badaniu farmakoepidemiologicznym wykazano, że stosowanie pramipeksolu było związane z podwyższonym ryzykiem niewydolności serca, w porównaniu do niestosowania pramipeksolu (współczynnik ryzyka 1,86; 95% CI; 1,21-2,85).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ciężkiego przedawkowania. Spodziewane reakcje niepożądane mogą być związane z profilem farmakodynamicznym agonisty dopaminy i obejmować nudności, wymioty, hiperkinezy, omamy, pobudzenie i niedociśnienie tętnicze. Nie ma ustalonego antidotum w przypadku przedawkowania agonisty dopaminy. Jeśli występują objawy pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego, może być wskazany środek neuroleptyczny. Postępowanie po przedawkowaniu może wymagać ogólnego leczenia objawowego włącznie z płukaniem żołądka, dożylnym podaniem płynów, podanie węgla aktywowanego i monitorowaniem elektrokardiograficznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwparkinsonowskie, agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC05

Pramipeksol jest agonistą dopaminy, wiążącym się wysoce selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D2, spośród których ma największe powinowactwo do receptorów D3 wykazując pełną wewnętrzną aktywność.

Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prądkowanym. Badania na zwierzętach wykazały, że pramipeksol hamuje syntezę, uwalnianie i przemianę dopaminy.

W badaniach u ludzi (przeprowadzonych z udziałem ochotników) obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny. W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników, u których dawki produktu pramipexole tabletki o przedłużonym uwalnianiu zwiększano szybciej (co 3 dni) niż zalecane do 3,15 mg zasady pramipeksolu (4,5 mg soli) na dobę, obserwowano występowanie podwyższonego ciśnienia tętniczego i tętna. Działania te nie występowały w badaniach z udziałem pacjentów.

Badania kliniczne dotyczące leczenia choroby Parkinsona

Pramipeksol łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe idiopatycznej choroby Parkinsona. Badania kliniczne kontrolowane placebo objęły około 1800 pacjentów w fazach I – V Hoehna i Yahra leczonych pramipeksolem. W tym około 1000 pacjentów było w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i z powikłaniami ruchowymi.

We wczesnym i zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, skuteczność pramipeksolu w kontrolowanych badaniach klinicznych utrzymywała się przez około sześć miesięcy. W otwartych badaniach podtrzymujących, trwających przez ponad trzy lata, nie obserwowano oznak zmniejszenia skuteczności.

W kontrolowanym badaniu klinicznym z podwójną ślepą próbą, trwającym 2 lata, początkowe leczenie pramipeksolem znacząco opóźniło wystąpienie powikłań ruchowych oraz zmniejszyło częstość ich występowania w porównaniu z początkowym leczeniem lewodopą. To opóźnienie

wystąpienia powikłań ruchowych po zastosowaniu pramipeksolu, powinno być porównywane w stosunku do stopnia poprawy funkcji motorycznych po stosowaniu w leczeniu początkowym lewodopy (mierzonej jako średnią zmianę punktacji w skali UPDRS). Ogólnie, częstość występowania omamów i senności jest większa w fazie zwiększania dawki w grupie przyjmującej pramipeksol. Nie było jednak znaczącej różnicy w fazie podtrzymującej. Te fakty należy wziąć pod uwagę podczas rozpoczynania leczenia pramipeksolem u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego pramipexole we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Parkinsona (patrz punkt 4.2, informacje o zastosowaniu u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pramipeksol jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna jest większa niż 90%, a maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje pomiędzy 1. a 3. godziną. Podawanie razem z pokarmem nie zmniejsza wchłaniania pramipeksolu, ale szybkość jego wchłaniania jest mniejsza. Pramipeksol wykazuje kinetykę liniową i niewielkie różnice osobnicze stężeń w osoczu u poszczególnych pacjentów. U ludzi, stopień wiązania pramipeksolu z białkami osocza jest bardzo mały (< 20%), a objętość dystrybucji jest duża (400 l). U szczurów obserwowano duże stężenie w tkance mózgowej (około ośmiokrotnie większe w porównaniu do osocza krwi).

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Nie zmieniony pramipeksol wydalany jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C-14 jest wydalane przez nerki, podczas gdy z kałem, mniej niż 2%. Całkowity klirens pramipeksolu wynosi około 500 ml/min, a klirens nerkowy wynosi około 400 ml/min. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) zmienia się od 8 godzin u osób młodych do 12 godzin u osób w wieku podeszłym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały, że pramipeksol wywiera działanie czynnościowe, głównie dotyczące ośrodkowego układu nerwowego i żeńskiego układu rozrodczego, co prawdopodobnie wynika z nadmiernego działania farmakodynamicznego pramipeksolu.

Zaobserwowano obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego krwi oraz zmniejszenie częstości akcji serca u świńek miniaturowych, a u małą obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogenicznie u szczurów i królików, ale był embriotoksyczny u szczurów po zastosowaniu dawek toksycznych u matek. Ze względu na dobór gatunków zwierząt i ograniczoną liczbę badanych parametrów, szkodliwy wpływ pramipeksolu na ciążę oraz na płodność u samców nie został w pełni wyjaśniony.

Zaobserwowano opóźnienie rozwoju płciowego u szczurów, tj. opóźnienie oddzielania napletka i ukształtowania wejścia pochwy. Znaczenie dla ludzi jest nieznanne.

Pramipeksol nie wykazywał działania genotoksycznego. W badaniach rakotwórczości u samców szczurów wystąpiły gruczolaki i rozrost komórek Leydiga, co można wyjaśnić hamującym działaniem pramipeksolu na wydzielanie prolaktyny. To zjawisko nie ma klinicznego znaczenia dla ludzi. To samo badanie wykazało, że dawki pramipeksolu 2 mg/kg (soli) i większe wiązały się z degeneracją siatkówki u szczurów albinosów. Nie obserwowano tego działania u szczurów zabarwionych, ani w czasie trwającego dwa lata badania nad rakotwórczością u myszy albinosów, ani u innych badanych gatunków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K-30
Powidon K-90
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pramipexole Aurobindo tabletki pakowane są w blistry z PA/Aluminium/PVC/Aluminium i butelki z HDPE z zamknięciem z PP zawierającym watę.

Opakowania:

Blister: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 i 200 tabletek.

Butelka z HDPE: 90, 100 i 1000 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**