

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Hitoff, 0,18 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 0,25 mg pramipeksolu dichlorowodoru jednowodnego co odpowiada 0,18 mg pramipeksolu.

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

Wszystkie tabletki są białe i mają wytłoczony kod.

Moc (mg zasady)	Wygląd
0,18	Białe, okrągłe tabletki, z wytłoczonym napisem P9AL 0.18 i wąskim rowkiem na jednej stronie i szerokim rowkiem na drugiej stronie tabletki. Tabletki można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pramipeksol 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”).

Pramipeksol jest wskazany do stosowania u dorosłych w objawowym leczeniu umiarkowanego do ciężkiego zespołu niespokojnych nóg, w dawkach do 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Choroba Parkinsona

Dawkę dobową podaje się w trzech równo podzielonych dawkach.

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, u których nie przewiduje się wystąpienia objawów niepożądanych przekraczających próg tolerancji.

Schemat zwiększania dawkowania produktu pramipeksol				
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 dobowej, dawka powinna być zwiększana 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 ryzyko wystąpienia senności zwiększa się po dawkach większych niż 1,5mg/dobę (patrz punkt 4.8).

Leczenie podtrzymujące:

Dawka indywidualna pramipeksolu powinna mieścić się w przedziale 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 1,1mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane z uwzględnieniem odpowiedzi klinicznej i występowania działań niepożądanych. W badaniach klinicznych około 5 % pacjentów otrzymywało produkt w dawkach mniejszych 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 w czasie zwiększania dawki oraz leczenia podtrzymującego produktem pramipeksol, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia:

Nagle 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). Od tego momentu dawkę należy zmniejszać o 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę (patrz punkt 4.4).

Zaburzeniaczynności nerek:

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

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

U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min, początkowa dawka dobową produktu leczniczego pramipeksol 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 pramipeksol 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 pramipeksolu o taki sam procent, o jaki zmniejszył się klirens kreatyniny, tzn. jeśli klirens kreatyniny zmniejsza się o 30%, to należy zmniejszyć dawkę dobową produktu pramipeksol 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.

Zaburzenia czynności wątroby

Prawdopodobnie nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby, ponieważ około 90% wchłoniętej substancji czynnej wydalana jest przez nerki. Jednakże potencjalny wpływ niewydolności wątroby na farmakokinetykę produktu pramipeksol nie został zbadany.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosowanie produktu leczniczego pramipeksol nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Zespół niespokojnych nóg

Zalecana początkowa dawka pramipeksolu wynosi 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) raz na dobę 2-3 godziny przed udaniem się na spoczynek. U pacjentów, którzy wymagają dodatkowego złagodzenia objawów, dawkę można zwiększać co 4-7 dni, maksymalnie do 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę (zgodnie z poniższą tabelą).

Schemat podawania produktu pramipeksol		
Stopniowe dostosowanie dawki	Raz na dobę Dawka wieczorna (mg zasady)	Raz na dobę Dawka wieczorna (mg soli)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
*jeżeli zachodzi potrzeba		

Po 3 miesiącach leczenia należy ocenić odpowiedź pacjenta i rozważyć potrzebę dalszego leczenia. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni należy ponownie rozpocząć leczenie przy zastosowaniu wyżej przedstawionego dawkowania.

Zakończenie leczenia

Ponieważ dobową dawkę w leczeniu zespołu niespokojnych nóg nie przekracza 0,54 mg zasady (0,75 mg soli), pramipeksol można odstawić bez stopniowego zmniejszania dawki. W trwającym 26 tygodni badaniu z kontrolą placebo u 10% pacjentów (14 z 135) po nagłym odstawieniu leku obserwowano wystąpienie efektów „z odbicia” (nasilenie objawów zespołu niespokojnych nóg w porównaniu ze stanem początkowym). To zjawisko dotyczyło całego zakresu dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Eliminacja pramipeksolu zależy od wydolności nerek. U pacjentów z klirensem kreatyniny powyżej 20 ml/min zmniejszenie dawki nie jest konieczne.

Nie ma danych dotyczących stosowania pramipeksolu u pacjentów poddawanych hemodializie lub pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby, ponieważ wchłonięta substancja czynna jest w około 90 % wydalana przez nerki.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, stosowanie pramipeksolu nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Zespół Tourette'a

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania pramipeksolu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów.

Pramipeksolu nie należy stosować u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.1).

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 zaburzoną czynnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki produktu pramipeksol 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 pramipeksol. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Dystonia

Dystonię osiową, w tym objaw antecollis, kamptokormię i Pleurothotonus (zespół krzywej wieży w Pizie), zgłaszano od czasu do czasu u pacjentów z chorobą Parkinsona po rozpoczęciu podawania pramipeksolu lub stopniowego zwiększania jego dawki. Chociaż dystonia może być objawem choroby Parkinsona, ale u tych pacjentów objawy zmniejszyły się po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu pramipeksolu. Jeśli dystonia wystąpi, należy przeanalizować schemat przyjmowania leku dopaminergicznego i rozważyć modyfikację dawki pramipeksolu.

Nagle zasypianie i senność

Podczas terapii produktem leczniczym pramipeksol obserwowano senność i napady nagłego zasypiania, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Rzadko obserwowano epizody nagłego zasypiania w czasie aktywności dziennej, w niektórych przypadkach nieświadomione i bez objawów ostrzegawczych. Pacjentów należy o tym poinformować i przestrzec, aby zachowywali czujność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn w czasie leczenia produktem pramipeksol. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Ponadto, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia pramipeksolem. Ze względu na możliwe działanie addycyjne, należy zalecać

ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem (patrz punkt 4.5, 4.7 i punkt 4.8).

Zaburzenia kontroli impulsów

Należy regularnie monitorować pacjentów pod względem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy ostrzec pacjentów i opiekunów, że u pacjentów otrzymujących agonistów dopaminy, w tym produkt pramipeksol, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, wzrost popędu płciowego, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne.

Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w przypadku rozwoju takich objawów.

Stan pobudzenia maniakalnego i majaczenie

Pacjentów należy systematycznie monitorować w celu wykrycia rozwijającego się stanu pobudzenia maniakalnego i majaczenia. Pacjentów i opiekunów należy poinformować, że u pacjentów leczonych pramipeksolem wystąpić może stan pobudzenia maniakalnego i majaczenie. Jeżeli wystąpią takie objawy, należy rozważyć zmniejszenie dawki (stopniowe odstawienie leku).

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 regularna kontrola okulistyczna 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 związane z leczeniem dopaminergicznym ryzyko występowania hipotonii ortostatycznej.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

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

Zespół odstawienia agonisty dopaminy

W celu przerwania leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona należy stopniowo zmniejszać dawkę pramipeksolu (patrz punkt 4.2). Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerywania leczenia agonistami dopaminy, w tym pramipeksolem, mogą wystąpić pozamotoryczne działania niepożądane. Objawy obejmują apatię, niepokój, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból, który może być nasilony. Należy o tym poinformować pacjentów przed rozpoczęciem stopniowego zmniejszania dawki agonisty dopaminy a następnie regularnie ich monitorować. W przypadku utrzymujących się objawów konieczne może być tymczasowe zwiększenie dawki pramipeksolu (patrz punkt 4.8).

Nasilenie objawów zespołu niespokojnych nóg

Przypadki opisane w fachowej literaturze wskazują, że stosowanie leków dopaminergicznych w leczeniu zespołu niespokojnych nóg może spowodować nasilenie zaburzeń, polegające na wcześniejszym występowaniu objawów wieczorem (lub nawet po południu), zwiększeniu ich intensywności oraz występowaniu objawów także w obrębie innych kończyn. Nasilenie objawów było w szczególności przedmiotem ponad 26-tygodniowego badania klinicznego z grupą kontrolną. Nasilenie objawów obserwowano u 11,8% pacjentów w grupie przyjmującej pramipeksol (N = 152) oraz u 9,4% pacjentów z grupy placebo (N = 149). Analiza Kaplana-Meiera nie wykazała istotnych różnic w długości czasu do wystąpienia nasilenia objawów pomiędzy grupą przyjmującą pramipeksol a grupą placebo.

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Wiązanie z białkami osocza

Pramipeksol u ludzi w bardzo małym stopniu wiąże się z białkami osocza krwi (< 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 przeciwocholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z lekami przeciwocholinergicznymi 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 jednego lub obu leków. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu w przypadku, gdy podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania produktu pramipeksol w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych leków przeciw parkinsonizmowi były utrzymywane na stałym poziomie, z jednoczesnym zwiększaniem dawki produktu pramipeksol.

Ze względu na możliwe działanie addycyjne należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem (patrz punkt 4.4, 4.7 oraz 4.8).

Leki przeciwpsychotyczne

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

4.6 Wpływ na płodność, ciąża i laktacja

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 pramipeksol nie należy stosować w okresie ciąży o ile nie jest zdecydowanie konieczne, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Ponieważ leczenie produktem pramipeksol 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, radioaktywność była większa w mleku niż w osoczu. Ze względu na brak danych dotyczących ludzi, pramipeksolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią. W przypadku 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 mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Pramipeksol może w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Mogą wystąpić omamy oraz senność.

Pacjenci leczeni produktem pramipeksol, u których stwierdzono występowanie senności i (lub) przypadków nagłego zasypiania, muszą powstrzymać 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 obsługiwanie maszyn), dopóki takie nawracające napady i senność nie ustąpią (patrz również punkt 4.4, 4.5 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie analizy spulowanych danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, obejmujących łącznie 1923 pacjentów otrzymujących pramipeksol i 1354 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane na lek zgłaszano często w obu grupach. Wśród pacjentów otrzymujących pramipeksol i placebo co najmniej jedno działanie niepożądane związane z lekiem zgłaszało odpowiednio 63% i 52% pacjentów.

Większość działań niepożądanych zwykle pojawia się na wczesnym etapie leczenia i większość z nich ustępuje, nawet w przypadku kontynuowania leczenia.

W ramach klasyfikacji układów narządowych, 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 ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Choroba Parkinsona, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi 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, omamy, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg/dobę (patrz punkt 4.2.1). Częściej występującymi działaniami niepożądanymi leku w przypadku skojarzonego podawania z lewodopą były dyskinezy. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Tabela 1: Choroba Parkinsona

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	koszmary senne, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia,

	żarłoczność ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakalnego
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	
Niezbyt 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
Nieznaną	zespół odstawienia agonisty dopaminy, w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie, pocenie się i ból
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.

Zespół niespokojnych nóg, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku u pacjentów z zespołem niespokojnych nóg przyjmujących pramipeksol były nudności, ból głowy i zmęczenie. Nudności i zmęczenie obserwowano częściej u kobiet stosujących pramipeksol (odpowiednio 20,8% i 10,5%) niż u mężczyzn (odpowiednio 6,7% i 7,3%).

Tabela 2: Zespół niespokojnych nóg

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc ¹
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	bezsenna, koszmary senne
Niezbyt często	niepokój ruchowy splątanie omamy zaburzenia libido urojenia ¹ żałocznosc ¹ paranoja ¹ stan pobudzenia maniakalnego ¹ majaczenie ¹ objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne ¹ , takie jak kompulsywne zakupy, patologiczne uzależnienie od hazardu, hiperseksualność, niepohamowany apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	ból głowy, zawroty głowy, senność
Niezbyt często	epizody nagłego zasypiania, omdlenia, dyskinezy, amnezja ¹ , hiperkineza ¹
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym pogorszenie ostrości wzroku, podwójne widzenie, niewyraźne widzenie
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt 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
Niezbyt często	obrzęk obwodowy
Rzadko	zespół odstawienia agonisty dopaminy, w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie,

	pocenie się i ból
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, 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”, a może być niższa. Precyzyjne oszacowanie częstości występowania jest niemożliwe, ponieważ działania niepożądanego nie odnotowano w bazie danych badań klinicznych obejmującej 1395 pacjentów z zespołem niespokojnych nóg 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 uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, wzrost popędu płciowego, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem pramipeksol (patrz punkt 4.4).

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 patologiczne uzależnienie od hazardu, kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt oraz kompulsywne zachowania seksualne (hiperseksualność). Potencjalne niezależne czynniki ryzyka zaburzeń kontroli 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.

Zespół odstawienia agonisty dopaminy

Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerywania leczenia agonistami dopaminy, w tym pramipeksolem, mogą wystąpić pozamotoryczne działania niepożądane. Objawy obejmują apatię, niepokój, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból (patrz punkt 4.4).

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 braku użycia pramipeksolu (współczynnik ryzyka 1,86; 95% CI; 1,21-2,85).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ciężkiego przedawkowania. Spodziewane zdarzenia 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: N04BC

Mechanizm działania

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 istotną 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.

Mechanizm działania pramipeksolu w leczeniu zespołu niespokojnych nóg jest nieznan. Dowody neurofarmakologiczne wskazują na istotną rolę układu dopaminergicznego.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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 Pramipeksol tabletki o przedłużonym uwalnianiu zwiększono 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.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu choroby Parkinsona

U pacjentów produkt pramipeksol łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe idiopatycznej choroby Parkinsona. Kontrolowane placebo badania kliniczne objęły około 1800 pacjentów w fazach I – IV Hoehna i Yahra leczonych pramipeksolem. Poza tym, około 1000 pacjentów, którzy byli w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i cierpiących na powikłania ruchowe.

We wczesnym i zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, skuteczność produktu pramipeksol 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.

Dzieci i młodzież

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu zespołu niespokojnych nóg

Skuteczność stosowania pramipeksolu oceniono w czterech kontrolowanych badaniach klinicznych z użyciem placebo obejmujących około 1000 pacjentów, u których zespół niespokojnych nóg występował w postaci od umiarkowanej do bardzo ciężkiej postaci idiopatycznej.

Średnie zmiany w porównaniu z wartością początkową współczynników skal IRLS (*International Restless Legs Scale*) oraz CGI-I (*Clinical Global Impression-Improvement*) stanowiły zasadniczy sposób pomiaru skuteczności. Dla obu pierwszorzędowych punktów końcowych zaobserwowano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami o różnej dawce pramipeksolu: 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg soli pramipeksolu w porównaniu z placebo. Po 12 tygodniach leczenia wynik na skali IRLS uległ poprawie od 23,5 do 14,1 punktów dla placebo oraz od 23,4 do 9,4 punktów dla pramipeksolu (wszystkie dawki). Średnia poprawiona dla różnicy wyniosła -4,3 punktu (95% przedział ufności -6,4; -2,1 punktu; p-wartość <0,0001). Współczynniki pacjentów na skali CGI-I (poprawa, znaczna poprawa) dla placebo i pramipeksolu wyniosły odpowiednio 51,2% oraz 72,0% (różnica 20%, 95% przedział ufności: 8,1%; 31,8%; p<0,0005). Skuteczność zaobserwowano po pierwszym tygodniu leczenia przy zastosowaniu 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) na dobę.

W badaniu z zastosowaniem polisomnografii kontrolowanym placebo zauważono, że po trzech tygodniach stosowania pramipeksolu istotnie zmniejszyła się ilość okresowych ruchów kończyn podczas snu.

Długoterminową skuteczność leku oceniono w badaniu klinicznym z kontrolą placebo. Po 26 tygodniach leczenia skorygowany średni wynik w skali IRLS zmniejszył się o 13,7 punktu w grupie pramipeksolu i o 11,1 punktu w grupie placebo. Średnia zmiana była statystycznie znamienna (p = 0,008) i wynosiła -2,6. Wskaźniki skuteczności leczenia w skali CGI-I (poprawa, znaczna poprawa) dla placebo i pramipeksolu wyniosły odpowiednio 50,3% (80/159) oraz 68,5% (111/162), co odpowiada liczbie 6 pacjentów, których należy leczyć, aby zapobiegać jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu (NNT – Number Needed to Treat) (95% przedział ufności: 3,5, 13,4; p = 0,001).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań pramipeksolu w jednej lub więcej podgrupach populacji dzieci i młodzieży w zespole niespokojnych nóg (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w zespole Tourette'a

Skuteczność pramipeksolu (0,0625–0,5 mg/dobę) u dzieci z zespołem Tourette'a w wieku od 6 do 17 lat oceniono w 6-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją i kontrolą placebo z użyciem różnych dawek leku. W badaniu wzięło udział 63 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy przyjmującej pramipeksol (43 pacjentów) i placebo (20 pacjentów). Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana wyniku *Total Tic Score* (TTS) w skali *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) w stosunku do stanu wyjściowego. Nie zaobserwowano żadnej różnicy dla pramipeksolu w porównaniu z placebo ani w pierwszorzędowym punkcie końcowym, ani w żadnym z drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tzn. wyniku ogólnym w skali YGTSS, wyniku w skali *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I), wyniku w skali *Clinical*

Global Impression of Improvement (CGI-I) oraz wyniku w skali *Clinical Global Impressions of Severity of Illness* (CGI-S). Działania niepożądane występowały u co najmniej 5% pacjentów z grupy przyjmującej pramipeksol i były obserwowane częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów otrzymujących placebo. Wystąpiły następujące działania niepożądane: ból głowy (27,9%, placebo 0,0%), ból w nadbrzuszu (7,0%, placebo 5,0%), hipotonia ortostatyczna (9,3%, placebo 5,0%), ból mięśni (9,3%, placebo 5,0%), zaburzenia snu (7,0%, placebo 0,0%), duszność (7,0%, placebo 0,0%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (7,0%, placebo 5,0%). Obserwowano również inne poważne działania niepożądane, prowadzące do przerwania terapii badanym lekiem w grupie pacjentów przyjmujących pramipeksol, takie jak stan splątania, zaburzenia mowy i nasilenie choroby (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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.

Dystrybucja

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).

Biotransformacja

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Eliminacja

Nie zmieniony pramipeksol wydalany jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C¹⁴ 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 świnek miniaturowych, a u małp 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 tego faktu dla ludzi jest nieznane.

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
Skrobia żelowana kukurydziana
Krzemionka koloidalna bezwodna
Powidon K 29/32
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

Blistry oPA/Al/PVC/Al: 2 lata Blistry PVC/PE/PVDC/Al: 18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Blistry oPA/Al/PVC/Al: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Blistry PVC/PE/PVDC/Al: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

oPA/Aluminium/PVC:Aluminium/ lub blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium/ zawierające 30 lub 100 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

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

17081

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.08.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.08.2018