

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Opryme[®] SR; 0,26; mg tablete sa produženim oslobađanjem

Δ

Opryme[®] SR; 0,52; mg tablete sa produženim oslobađanjem

Δ

Opryme[®] SR; 1,05; mg tablete sa produženim oslobađanjem

Δ

Opryme[®] SR; 1,57; mg tablete sa produženim oslobađanjem

Δ

Opryme[®] SR; 2,1; mg tablete sa produženim oslobađanjem

Δ

Opryme[®] SR; 2,62; mg tablete sa produženim oslobađanjem

Δ

Opryme[®] SR; 3,15; mg tablete sa produženim oslobađanjem

INN: pramipeksol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jačina 0,26 mg: jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 0,26 mg pramipeksola, u obliku 0,375 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata.

Jačina 0,52 mg: jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 0,52 mg pramipeksola, u obliku 0,750 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata.

Jačina 1,05 mg: jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 1,05 mg pramipeksola, u obliku 1,500 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata.

Jačina 1,57 mg: jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 1,57 mg pramipeksola, u obliku 2,250 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata.

Jačina 2,1 mg: jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 2,1 mg pramipeksola, u obliku 3,000 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata.

Jačina 2,62 mg: jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 2,62 mg pramipeksola, u obliku 3,75 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata.

Jačina 3,15 mg: jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 3,15 mg pramipeksola, u obliku 4,50 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata.

Molimo da obratite pažnju:

Doze pramipeksola koje su objavljene u literaturi odnose se na supstancu u obliku soli.

Prema tome, doze će biti izražene i kao pramipeksol baza i pramipeksol so.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Opryme[®] SR 0,26 mg: bele do skoro bele, okrugle, blago bikonveksne tablete, fasetiranih ivica, sa utisnutom oznakom P1 na jednoj strani i sa mogućim tačkama.

Opryme[®] SR 0,52mg: bele do skoro bele, okrugle, blago bikonveksne tablete, fasetiranih ivica, sa utisnutom oznakom P2 na jednoj strani i sa mogućim tačkama.

Opryme[®] SR 1,05 mg: bele do skoro bele, okrugle, blago bikonveksne tablete, fasetiranih ivica, sa utisnutom oznakom P3 na jednoj strani i sa mogućim tačkama.

Opryme SR 1,57 mg: bele do skoro bele, okrugle, blago bikonveksne tablete, fasetiranih ivica, sa utisnutom oznakom P12 na jednoj strani i sa mogućim tačkama.

Opryme SR 2,1 mg: bele do skoro bele, okrugle, blago bikonveksne tablete, fasetiranih ivica, sa utisnutom oznakom P4 na jednoj strani i sa mogućim tačkama.

Opryme SR 2,62 mg: bele do skoro bele, okrugle, blago bikonveksne tablete, fasetiranih ivica, sa utisnutom oznakom P13 na jednoj strani i oznakom 262 na drugoj strani i sa mogućim tačkicama.

Opryme SR 3,15 mg: bele do skoro bele, okrugle, blago bikonveksne tablete, fasetiranih ivica, sa utisnutom oznakom P5 na jednoj strani i oznakom 315 na drugoj strani i sa mogućim tačkicama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Opryme SR je indikovano kod odraslih za lečenje znakova i simptoma idiopatske Parkinsonove bolesti, kao monoterapija (bez levodope) ili u kombinaciji sa levodopom, npr. tokom trajanja ove bolesti, pa sve do kasnijeg stadijuma kada dejstvo leka levodopa prestaje ili postane nepostojano i dolazi do fluktuacija terapijskog dejstva (kraj doze ili fluktuacije perioda delovanja i perioda prestanka delovanja-„on-off“ fluktuacije).

4.2. Doziranje i način primene

Način primene

Opryme SR tablete sa produženim oslobađanjem predstavljaju oralnu formulaciju pramipeksola koji se uzima jednom dnevno.

Početna terapija

Doze treba povećavati postepeno od početne doze od 0,26 mg baze (0,375 mg soli) dnevno i zatim povećavati na svakih 5–7 dana. Dozu treba titrirati tako da dostigne maksimalno terapijsko dejstvo, pod uslovom da kod pacijenata ne dođe do pojave neželjenih dejstava i netolerancije.

Postepeno povećanje doze Opryme SR tableta sa produženim oslobađanjem		
Nedelja	Dnevna doza (mg baze)	Dnevna doza (mg soli)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Ako je neophodno dodatno povećavanje, dnevnu dozu treba povećavati za 0,52 mg baze (0,75 mg soli) u nedeljnim intervalima do maksimalne doze od 3,15 mg baze (4,5 mg soli) dnevno. Međutim, mora se imati u vidu da se incidenca somnolencije povećava sa dozama većim od 1,05 mg baze (1,5 mg soli) dnevno (videti odeljak 4.8).

Pacijenti koji već uzimaju tablete Opryme mogu se prebaciti na lek Opryme SR tablete sa produženim oslobađanjem „preko noći“, sa istom dnevnom dozom. Nakon prelaska na Opryme SR tablete sa produženim oslobađanjem, doza se može prilagođavati u zavisnosti od terapijskog odgovora pacijenta (videti odeljak 5.1).

Terapija održavanja

Pojedinačna doza pramipeksola treba da bude u opsegu od 0,26 mg baze (0,375 mg soli) do maksimalnih 3,15 mg baze (4,5 mg soli) dnevno. Tokom perioda povećavanja doze u pivot studijama zabeležena je efikasnost sa dnevnim dozama od 1,05 mg baze (1,5 mg soli). Dalja prilagođavanja doze treba vršiti na osnovu kliničkog odgovora i pojave neželjenih reakcija. U kliničkim ispitivanjima približno 5% pacijenata je lečeno dozama manjim od 1,05 mg baze (1,5 mg soli). U podmaklim stadijumima Parkinsonove bolesti doze pramipeksola veće od 1,05 mg baze (1,5 mg soli) dnevno mogu biti korisne kod pacijenta kada se planira smanjenje doze levodope. Preporučuje se da se doza leka levodopa smanjuje i tokom povećavanja doze i tokom terapije održavanja lekom Opryme SR, zavisno od individualnog odgovora svakog pacijenta (videti odeljak 4.5).

Propuštena doza

Kada se propusti unos doze, lek Oprymea SR tablete sa produženim oslobađanjem treba uzeti u roku od 12 sati nakon redovnog predviđenog vremena. Nakon 12 sati, propuštenu dozu treba izostaviti, a sledeću dozu treba uzeti narednog dana, u sledeće redovno vreme prema rasporedu.

Prekid terapije

Nagli prekid dopaminergičke terapije može da dovede do razvoja neuroleptičkog malignog sindroma. Pramipeksol treba postepeno smanjivati sa stopom od 0,52 mg baze (0,75 mg soli) dnevno, dok se dnevna doza ne smanji na 0,52 mg baze (0,75 mg soli). Nakon toga dozu bi trebalo smanjivati za 0,26 mg baze (0,357 mg soli) dnevno (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem renalne funkcije

Eliminacija pramipeksola zavisi od renalne funkcije. Savetuje se sledeća šema doziranja:

Pacijentima sa klirensom kreatinina iznad 50 mL/min ne mora da se smanjuje dnevna doza ni učestalost doziranja.

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina između 30 i 50 mL/min, terapiju bi trebalo započeti lekom Oprymea SR, tabletama sa produženim oslobađanjem od 0,26 mg, svakog drugog dana. Treba biti oprezan i pažljivo proceniti terapijski odgovor i toleranciju, pre povećanja dnevne doze nakon jedne nedelje. Ako je neophodno dalje povećavanje, dozu treba povećavati za 0,26 mg baze pramipeksola u nedeljnim intervalima do maksimalne doze od 1,57 mg baze pramipeksola (2,25 mg soli) dnevno.

Ne preporučuje se terapija tabletama Oprymea SR sa produženim oslobađanjem kod pacijenata sa klirensom kreatinina ispod 30 mL/min zato što nema dostupnih podataka za ovu populaciju pacijenata. Treba razmotriti primenu tableta Oprymea.

Ako tokom terapije održavanja dođe do slabljenja bubrežne funkcije, treba postupati u skladu sa prethodno navedenim preporukama.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Prilagodavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije neophodno zato što se približno 90% resorbovane aktivne supstance izlučuje putem bubrega. Međutim, potencijalan uticaj hepatičke insuficijencije na farmakokinetiku leka Oprymea SR nije ispitivan.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost leka Oprymea SR i njegova bezbednost kod dece mlađe od 18 godina nisu utvrđene. Nema relevantne primene tableta Oprymea SR sa produženim oslobađanjem u pedijatrijskoj populaciji kod Parkinsonove bolesti.

Način primene

Tablete se moraju progutati cele sa vodom i ne smeju se žvakati, deliti niti mrviti. Tablete mogu da se uzimaju sa hranom ili bez nje i moraju da se uzimaju svakoga dana u približno isto vreme.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu (videti odeljak 6.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada se lek Oprymea SR propisuje pacijentima sa Parkinsonovom bolešću i oštećenjem bubrežne funkcije, preporučuje se smanjenje doze u skladu sa odeljkom 4.2.

Halucinacije

Poznato je da se kao neželjeno dejstvo terapije agonistima dopamina i levodopom javljaju halucinacije.

Pacijente treba upozoriti da može doći do halucinacija (uglavnom vizuelnih).

Diskinezija

U uznapredovalom stadijumu Parkinsonove bolesti, u kombinaciji sa levodopom, može doći do diskinezije tokom početne titracije leka Opryme SR. Ako do nje dođe, treba smanjiti dozu levodope.

Distonija

Aksijalna distonija, uključujući antecollis, camptocormiu i pleurothotonus (Pisa sindrom) se povremeno javljala kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću nakon početka terapije ili povećanja doze pramipeksola. Iako distonija može biti simptom Parkinsonove bolesti, simptomi kod ovih pacijenata su se poboljšali nakon smanjenja doze ili obustave pramipeksola. Ako se distonija javi, trebalo bi preispitati režim doziranja dopaminergičkih lekova i razmotriti prilagođavanje doze pramipeksola.

Epizode naglog padanja u san i somnolencija

Primena pramipeksola je bila povezana sa somnolencijom i epizodama iznenadnog padanja u san, posebno kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću. Povremeno je zabeleženo iznenadno padanje u san tokom dnevnih aktivnosti, u nekim slučajevima bez svesti o tome ili znakova upozorenja. Pacijenti o ovome moraju biti obavesteni i treba ih savetovati da obrate pažnju dok upravljaju vozilom ili rukuju mašinama tokom terapije lekom Opryme SR. Pacijenti kod kojih se javila somnolencija i/ili epizode iznenadnog napada sna ne smeju upravljati vozilom ili rukovati mašinama. Osim toga treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije. Treba biti posebno oprezan kada pacijenti uzimaju druge sedative ili alkohol u kombinaciji sa pramipeksolom, zbog mogućih aditivnih dejstava (videti odeljke 4.5, 4.7 i 4.8).

Poremećaji kontrole nagona

Kod pacijenata treba redovno pratiti pojavu poremećaja kontrole impulsa. Pacijente i osobe koje o njima brinu treba informisati o bihevioralnim simptomima poremećaja kontrole impulsa, uključujući patološko kockanje, povećan libido, hiperseksualnost, kompulsivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulsivno jedenje, koji mogu da se jave kod pacijenata na terapiji agonistima dopamina, uključujući i lek Opryme SR. Ako se razviju simptomi, treba razmotriti smanjenje doze/postepeni prekid terapije.

Manija i delirijum

Pacijente treba redovno pratiti zbog mogućnosti pojave simptoma manije ili delirijuma. Pacijente i osobe koje brinu o njima treba upoznati sa mogućnošću pojave navedenih simptoma kod upotrebe pramipeksola. Ukoliko se simptomi razviju, treba razmotriti smanjenje doze ili ukidanje terapije pramipeksolom.

Pacijenti sa psihotičnim poremećajima

Pacijente sa psihotičnim poremećajima treba lečiti agonistima dopamina samo ako je potencijalna korist veća od rizika. Treba izbegavati istovremenu primenu antipsihotičnih lekova sa pramipeksolom (videti odeljak 4.5).

Oftamološko praćenje

Preporučuje se oftamološko praćenje u redovnim intervalima ili ako dođe do poremećaja vida.

Teška kardiovaskularna oboljenja

Treba biti oprezan u slučaju teškog kardiovaskularnog oboljenja. Preporučuje se praćenje krvnog pritiska, posebno na početku terapije, zbog opšteg rizika od posturalne hipotenzije povezane sa dopaminergičkom terapijom.

Neuroleptički maligni sindrom

Zabeleženi su simptomi koji ukazuju na neuroleptički maligni sindrom prilikom naglog prekida dopaminergičke terapije (videti odeljak 4.2).

Sindrom obustave agonista dopamina

Da bi se obustavila terapija kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, dozu pramipeksola treba smanjiti (videti odeljak 4.2). Nemotorni neželjeni efekti mogu se javiti kada se smanjuje doza ili se prestaje sa upotrebom agonista dopamina, uključujući pramipeksol. Simptomi uključuju apatiju, anksioznost, depresiju,

zamor, znojenje i bol koji može biti jak. Pacijente treba informisati o tome pre ukidanja agoniste dopamina i redovno pratiti njihovo stanje. U slučaju trajnih simptoma, može biti neophodno privremeno povećanje doze pramipeksola (videti odeljak 4.8).

Ostaci u stolici

Neki pacijenti su prijavili pojavu ostataka leka u fecesu koji mogu ličiti na netaknute tablete leka Oprymea SR sa produženim oslobađanjem. Ako pacijenti prijave ovakvo opažanje, lekar treba da preispita odgovor pacijenta na terapiju.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vezivanje za proteine plazme

Pramipeksol se u veoma maloj meri vezuje za proteine plazme (< 20%) i kod ljudi dolazi do neznatne biotransformacije. Prema tome, nije verovatno da će doći do interakcija sa drugim lekovima koji utiču na vezivanje za proteine plazme ili se eliminišu biotransformacijom. Pošto se antiholinergici uglavnom eliminišu biotransformacijom, mogućnost interakcija je ograničena, iako ta interakcija sa antiholinergicima nije ispitivana. Selegilin i levodopa ne utiču na farmakokinetiku pramipeksola.

Inhibitori/kompetitori aktivnog puta eliminacije putem bubrega

Cimetidin smanjuje renalni klirens pramipeksola za približno 34%, verovatno putem inhibicije katjonskog sekretornog transportnog sistema renalnih tubula. Zbog toga, lekovi koji su inhibitori ovog aktivnog puta eliminacije preko bubrega ili se ovim putem eliminišu, kao što su cimetidin, amantadin, meksiletin, zidovudin, cisplatin, kinin i prokainamid mogu da reaguju sa pramipeksolom što dovodi do smanjenog klirensa pramipeksola. Treba razmotriti smanjenje doze pramipeksola kada se ovi lekovi primenjuju istovremeno sa lekom Oprymea SR.

Kombinacija sa levodopom

Kada se lek Oprymea SR daje u kombinaciji sa levodopom, preporučuje se da se doza levodope smanji, a da se doza drugih antiparkinsonika održava na istom nivou dok se povećava doza leka Oprymea SR.

Zbog mogućih aditivnih dejstava, treba savetovati oprez kada pacijenti uzimaju druge sedative ili alkohol u kombinaciji sa pramipeksolom (videti odeljke 4.4, 4.7, 4.8).

Antipsihotici

Treba izbegavati istovremenu primenu antipsihotika sa pramipeksolom (videti odeljak 4.4), ako se npr. očekuju antagonistička dejstva.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu ispitivana dejstva pramipeksola na trudnoću i laktaciju kod ljudi. Pramipeksol nije bio teratogen kod pacova i kunića, ali je bio embriotoksičan kod pacova pri dozama koje su bile toksične za majku (videti odeljak 5.3). Lek Oprymea SR ne treba koristiti tokom trudnoće osim ako je nesumnjivo neophodan, npr. ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Laktacija

S obzirom na to da terapija pramipeksolom inhibira lučenje prolaktina kod ljudi, očekuje se inhibicija laktacije. Ekskrecija pramipeksola u mleko majke nije bila ispitivana kod žena. Kod pacova je koncentracija radioaktivnosti povezane sa aktivnom supstancom bila veća u mleku majke nego u plazmi.

U odsustvu podataka iz humane populacije, lek Oprymea SR ne treba koristiti tokom dojenja. Sa druge strane, ako se njegova upotreba ne može izbeći, treba prekinuti dojenje.

Fertilitet

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju na fertilitet kod ljudi. U ispitivanjima na životinjama, pramipeksol je uticao na estrusni fertilitet kod ženki kako je i očekivano sa agonistima dopamina. Međutim, ova ispitivanja nisu pokazala nikakvo direktno, ni indirektno štetno dejstvo u pogledu fertiliteta kod mužjaka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Oprymea SR može u značajnoj meri da utiče na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

Mogu se javiti halucinacije ili somnolencija.

Pacijenti koji se leče lekom Oprymea SR kod kojih se javi somnolencija i/ili epizode iznenadnog padanja u san, moraju biti obavešteni o tome da se uzdrže od upravljanja vozilom i aktivnosti u kojima smanjena opreznost može da dovede njih ili druge osobe u rizik od ozbiljnih povreda ili smrti (npr. rukovanje mašinama) dok se te epizode i somnolencija ne povuku (videti odeljke 4.4, 4.5 i 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Na osnovu analiza objedinjenih, placebo-kontrolisanih ispitivanja, koja su uključila ukupno 1778 pacijenata sa Parkinsonovom bolešću koji su dobijali pramipeksol i 1297 pacijenata na placebo, neželjene reakcije na lek su bile često zabeležene u obe grupe. Od toga je kod 67% pacijenata na pramipeksolu i 54% pacijenata na placebo bila zabeležena najmanje jedna neželjena reakcija na lek.

Većina neželjenih reakcija se obično javlja u ranoj terapiji i uglavnom kasnije nestaju čak i kada se nastavi sa terapijom.

U klasifikaciji prema sistemima organa, neželjene reakcije su navedene prema učestalosti (broj pacijenata kod kojih bi se očekivalo da dožive reakciju: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznate učestalosti (učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Najčešća zabeležena neželjena dejstva ($\geq 5\%$) kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, koja su se češće javila sa terapijom pramipeksolom u odnosu na placebo, bila su mučnina, diskinezija, hipotenzija, vrtoglavica, pospanost, nesanica, konstipacija, halucinacija, glavobolja i zamor. Incidenca somnolencije je bila povećana sa dozama većim od 1,5 mg soli pramipeksola dnevno (videti odeljak 4.2). Neželjeno dejstvo koje se češće javljalo u kombinaciji sa levodopom bila je diskinezija. Na početku terapije može da dođe do hipotenzije, naročito ako se pramipeksol titrira suviše brzo.

Klasifikacija po sistemima organa	Neželjena dejstva leka
Infekcije i infestacije	
Povremeno	pneumonija
Endokrini poremećaji	
Povremeno	neodgovarajuće lučenje antidiuretičkog hormona ¹
Psihijatrijski poremećaji	
Često	čudni snovi, bihevioralni simptomi poremećaja kontrole impulsa i kompulsivno ponašanje, zbunjenost, halucinacije, nesanica
Povremeno	prejedanje ¹ , kompulsivna kupovina, deluzije, hiperfagija ¹ , hiperseksualnost, poremećaj libida, paranoja, patološko kockanje, uznemirenost, delirijum
Retko	manija
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često	vrtoglavica, diskinezija, somnolencija
Često	glavobolja
Povremeno	amnezija, hiperkinezija, iznenadno padanje u san, sinkopa
Poremećaji oka	
Često	pogoršanje vida koje uključuje diplopiju, zamučeni vid i smanjenu oštrinu vida
Kardiološki poremećaji	
Povremeno	insuficijencija srca ¹
Vaskularni poremećaji	

Često	hipotenzija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Povremeno	dispnea, štucanje
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često	mučnina
Često	konstipacija, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Povremeno	preosetljivost, pruritus, osip
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Često	zamor, periferni edem
Nepoznato	sindrom obustave agonista dopamina uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol
Ispitivanja	
Često	smanjenje telesne mase uključujući smanjen apetit
Povremeno	povećanje telesne mase

¹ Ova neželjena dejstva su primećena u post-marketinškom periodu. Sa sigurnošću od 95%, kategorija učestalosti nije veća od povremeno, ali može biti manja. Precizna procena učestalosti nije moguća zato što se ova neželjena dejstva nisu javila u bazi podataka kliničkih ispitivanja od 2.762 pacijenata sa Parkinsonovom bolešću lečenih pramipeksolom.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Pospanost

Primena pramipeksola je često bila povezana sa somnolencijom, a povremeno sa pojavom preterane pospanosti tokom dana i epizodama iznenadnog napada sna (videti odeljak 4.4).

Poremećaji libida

Primena pramipeksola može povremeno biti povezana sa poremećajima libida (povećanje ili smanjenje).

Poremećaji kontrole impulsa

Patološko kockanje, povećan libido, hiperseksualnost, kompulsivno trošenje ili kupovina, prejedanje i kompulsivno uzimanje hrane mogu da se jave kod pacijenata lečenih agonistima dopamina, uključujući i lek Oprymea SR (videti odeljak 4.4).

U jednoj unakrsnoj, retrospektivnoj skrining, kontrolnoj studiji, u kojoj je učestvovalo 3.090 pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, 13,6% svih pacijenata koji su primali dopaminergičku ili nedopaminergičku terapiju imali su simptome poremećaja kontrole impulsa tokom prethodnih šest meseci. Manifestacije koje su primećene obuhvatale su patološko kockanje, kompulsivnu kupovinu, preterano jedenje i kompulsivno seksualno ponašanje (hiperseksualnost). Mogući nezavisni faktori rizika poremećaja kontrole impulsa obuhvataju dopaminergičku terapiju i veće doze u dopaminergičkoj terapiji, populaciju uzrasta ≤ 65 godina, slobodan bračni status i kockanje u porodičnoj anamnezi na koje su sami pacijenti ukazali.

Sindrom obustave agonista dopamina

Nemotorni neželjeni efekti mogu da se jave kada se smanjuje doza ili se prestaje sa upotrebom agonista dopamina, uključujući pramipeksol. Simptomi uključuju apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol (videti odeljak 4.4).

Insuficijencija srca

U iskustvima iz post-marketinškog perioda praćenja, kod pacijenata koji su dobijali pramipeksol zabeležena je insuficijencija srca. U farmakoepidemiološkom ispitivanju primena pramipeksola bila je povezana sa povećanim rizikom od insuficijencije srca u poređenju sa pacijentima kod kojih nije primenjivan pramipeksol (primećen odnos rizika 1,86; 95% CI, 1,21-2,85).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Nema kliničkog iskustva sa velikim predoziranjem. Očekivane neželjene reakcije mogu biti one koje su povezane sa farmakodinamikom agonista dopamina, uključujući mučninu, povraćanje, hiperkineziju, halucinacije, nervozu i hipotenziju.

Ne postoji utvrđeni antidot za predoziranje agonistima dopamina. Ako su prisutni znaci stimulacije centralnog nervnog sistema, mogu biti indikovani neuroleptici. Terapija u slučaju predoziranja može da iziskuje opšte potporne mere sa ispiranjem želuca, intravensko davanje tečnosti, primenu aktivnog uglja i praćenje elektrokardiograma.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antiparkinsonici, agonisti dopamina

ATC šifra: N04BC05

Mehanizam dejstva:

Pramipeksol je agonist dopamina koji se visokoselektivno i specifično vezuje za D2 podgrupu dopaminskih receptora, od kojih pre svega ima afinitet za D3 receptore, i ima punu intinzičku aktivnost.

Pramipeksol ublažava motorni deficit povezan sa Parkinsonovim bolešću stimulacijom dopaminskih receptora u strijatumu. Studije na životinjama su pokazale da pramipeksol inhibira sintezu, oslobađanje i metabolički obrt (turnover) dopamina.

Farmakodinamski efekti

U kliničkim studijama na dobrovoljcima primećen je dozno zavisni pad prolaktina. U kliničkim ispitivanjima na zdravim dobrovoljcima, kada su tablete sa produženim oslobađenjem pramipeksola bile titrirane brže (na svaka 3 dana) nego što je preporučeno, sve do 3,15 mg baze pramipeksola (4,5 mg soli) dnevno, primećeno je povećanje krvnog pritiska i ubrzanje pulsa. Ovo dejstvo nije bilo primećeno u studijama sa pacijentima.

Klinička efikasnost i bezbednost kod Parkinsonove bolesti

Pramipeksol kod pacijenata ublažava znake i simptome idiopatske Parkinsonove bolesti. Klinička ispitivanja kontrolisana placebom obuhvatila su približno 1800 pacijenata u stadijumima I – V *Hoehn* i *Jahr* skale, lečenih pramipeksolom. Osim njih, približno 1000 pacijenata je bilo u višim stadijumima, istovremeno su primali terapiju lovodopom i patili su od motornih komplikacija.

U ranim i uznapredovalim stadijumima Parkinsonove bolesti, efikasnost pramipeksola u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima održavana je približno šest meseci. U otvorenim produženim studijama koje su trajale više od tri godine nije bilo smanjenja efikasnosti.

U kontrolisanom, dvostruko slepom kliničkom ispitivanju u u trajanju od 2 godine, početna terapija pramipeksolom značajno je odložila pojavu motornih komplikacija i smanjila njihovo pojavljivanje u poređenju sa početnom terapijom levodopom. Ovo odlaganje početka motornih komplikacija zbog primene pramipeksola treba odmeriti u odnosu na veće poboljšanje motorne funkcije koje se postiže levodopom (kako je utvrđeno na osnovu srednje vrednosti promene na skor UPDRS). Ukupna incidenca halucinacija i somnolencije bila je veća tokom faze povećavanja doze u grupi sa pramipeksolom. Međutim, nije bilo značajne razlike tokom faze održavanja doze. Ove aspekte treba uzeti u obzir kada se započinje terapija pramipeksolom kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću.

Bezbednost i efikasnost tableta pramipeksola sa produženim oslobađanjem u terapiji Parkinsonove bolesti ispitivane su u multinacionalnom programu razvoja leka koji se sastojao od tri randomizovana, kontrolisana ispitivanja. Dva ispitivanja su bila sprovedena kod pacijenata sa ranim stadijumom Parkinsonove bolesti, a jedno sa pacijentima sa uznapredovalom Parkinsonovom bolešću.

Superiornost tableta pramipeksola sa produženim oslobađanjem u odnosu na placebo bila je pokazana nakon 18 nedelja terapije i kod primarnih (skor na UPDRS skali, deo II+III) i kod ključnih sekundarnih (stope odgovora na CGI-I i PGI-I skalama) ishoda efikasnosti u dvostruko slepom ispitivanju kontrolisanom placebo, u koje je bilo uključeno ukupno 539 pacijenata sa ranom Parkinsonovom bolešću. Održavanje efikasnosti bilo je pokazano kod pacijenata lečenih 33 nedelje. Tablete pramipeksola sa produženim oslobađanjem nisu bile inferiorne u odnosu na tablete pramipeksola sa trenutnim oslobađanjem, kako je procenjeno skorom na skali UPDRS, delovi II+III, u 33. nedelji.

U dvostruko slepom, placebo-kontrolisanom ispitivanju, u koje je bilo uključeno ukupno 517 pacijenata sa uznapredovalom Parkinsonovom bolešću, koji su bili na istovremenoj terapiji levodopom, superiornost tableta pramipeksola sa produženim oslobađanjem u odnosu na placebo bila je pokazana nakon 18 nedelja terapije i u primarnim (skor na skali UPDRS, delovi II+III) i ključnim sekundarnim (periodi prestanka delovanja) ishodima efikasnosti.

Efikasnost i tolerancija prelaska „preko noći“ sa tableta pramipeksola na pramipeksol sa produženim oslobađanjem, sa istom dnevnom dozom, bila je ispitivana u dvostruko slepoj kliničkoj studiji sa pacijentima sa ranom Parkinsonovom bolešću.

Efikasnost je zadržana kod 87 od 103 pacijenta koji su prešli na tablete pramipeksola sa produženim oslobađanjem. Od tih 87 pacijenata, kod 82,8% nije menjana doza, kod 13,8% doza je povećana, a kod 3,4% smanjena.

Kod polovine od 16 pacijenata kod kojih nije ispunjen kriterijum održane efikasnosti prema skor na skali UPDRS, delovi II+III, promena u odnosu na početne vrednosti nije smatrana klinički značajnom.

Samo kod jednog pacijenta koji je prebačen na tablete pramipeksola sa produženim oslobađanjem javili su se neželjeni događaji koji su doveli do obustavljanja terapije.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove ukinula je obavezu podnošenja rezultata ispitivanja sa pramipeksolom kod svih ispitanika pedijatrijske populacije za Parkinsonovu bolest (videti odeljak 4.2 za informacije o primeni kod pedijatrijskih pacijenata).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Pramipeksol se u potpunosti resorbuje nakon oralne primene. Apsolutna bioraspoloživost je veća od 90%.

U prvoj fazi ispitivanja, u kojima su se poredili natašte primenjene (pred prvi jutarnji obrok) pramipeksol tablete sa trenutnim oslobađanjem i tablete sa produženim oslobađanjem, minimalne i maksimalne koncentracije u plazmi (C_{min} , C_{max}) i izloženost (PIK) pri istoj dozi pramipeksol tableta sa produženim oslobađanjem jednom dnevno i pramipeksol tablete tri puta dnevno, pokazale su se ekvivalentnim.

Primena tableta pramipeksola sa produženim oslobađanjem jednom dnevno izazvala je ređe fluktuacije

koncentracije pramipeksola u plazmi tokom 24 sata u poređenju sa primenom tableta pramipeksola sa trenutnim oslobađanjem tri puta dnevno.

Maksimalna koncentracija u plazmi postiže se približno 6 sati posle primene tableta pramipeksola sa produženim oslobađanjem jednom dnevno. Stanje ravnoteže tokom izloženosti leku postiže se najkasnije nakon 5 dana kontinuiranog doziranja.

Istovremeno uzimanje hrane po pravilu ne utiče na biološku raspoloživost pramipeksola. Unos obroka bogatog mastima dovodi do porasta koncentracije u plazmi (C_{max}) od oko 24% posle davanja pojedinačne doze, odnosno 20% posle davanja ponavljanih doza i kašnjenja od oko 2 časa u dostizanju maksimalne koncentracije kod zdravih dobrovoljaca. Ukupna izloženost (PIK) nije bila pod uticajem istovremenog uzimanja hrane. Povećana vrednost C_{max} nije se smatrala klinički relevantnom. U studijama treće faze kojima je utvrđena bezbednost i efikasnost pramipeksol tableta sa produženim oslobađanjem pacijentima je rečeno da ispitivani lek uzimaju bez obzira na unos hrane.

Iako telesna masa nije imala uticaj na vrednost PIK, otkriveno je da utiče na volumen distribucije, a tako i na maksimalnu koncentraciju C_{max} . Smanjenje telesne masa za 30 kg dovodi do povećanja vrednosti C_{max} za 45%. Međutim, u studijama III faze kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću nije otkriven klinički značajan uticaj telesne mase na terapijsko dejstvo i toleranciju tableta pramipeksola sa produženim oslobađanjem.

Pramipeksol pokazuje linearnu kinetiku i male varijacije između koncentracija u plazmi zabeleženih kod pojedinih pacijenata.

Distribucija

Kod ljudi je vezivanje pramipeksola za proteine veoma malo (< 20%), a volumen distribucije je veliki (400 L). Primećene su velike koncentracije u tkivu mozga kod pacova (približno 8 puta veće u poređenju sa koncentracijama u plazmi).

Biotransformacija

Pramipeksol se kod ljudi metaboliše samo u maloj meri.

Izlučivanje

Glavni put eliminacije je renalna ekskrecija neizmenjenog pramipeksola. Približno 90% doze obeležene sa ^{14}C izlučeno je putem bubrega, dok je manje od 2% otkriveno u fecesu. Ukupni klirens pramipeksola je približno 500 mL/min, a renalni klirens je približno 400 mL/min. Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) varira od 8 sati kod mlađih do 12 sati kod starijih ispitanika.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije toksičnosti posle primene ponovljenih doza pokazala su da je pramipeksol imao funkcionalno dejstvo, uglavnom uključujući CNS i ženski reproduktivni sistem, što je verovatno posledica preteranog farmakodinamskog dejstva pramipeksola.

Zabeleženo je smanjenje dijastolnog i sistolnog pritiska i brzine srčane radnje, kod patuljastih svinja, a kod majmuna je primećena tendencija ka hipotenzivnom dejstvu.

Moguća dejstva pramipeksola na reproduktivnu funkciju su bila ispitivana kod pacova i kunića. Pramipeksol nije bio teratogen kod pacova i kunića, ali je bio embriotoksičan kod pacova pri dozama koje su bile toksične za majku. Zbog odabira životinjskih vrsta i ograničenih parametara ispitivanja, neželjena dejstva pramipeksola na trudnoću i fertilitet kod muškaraca nisu u potpunosti razjašnjena.

Kod pacova je bilo primećeno kašnjenje polnog razvoja (tj. odvajanje prepucijuma i otvaranje vagine). Značaj ovog nalaza za ljude nije poznat.

Pramipeksol nije bio genotoksičan. U studiji kancerogenosti, kod mužjaka pacova razvila se hiperplazija Lejdigovih ćelija (*Leydig cell*) i adenomi, koji se objašnjavaju inhibitornim dejstvom pramipeksola na

prolaktin. Ovo otkriće nije klinički značajno za ljude. Isto ispitivanje je pokazalo da pri dozama od 2 mg/kg (soli) i većim, pramipeksol može biti povezan sa retinalnom degeneracijom kod albino pacova. Ovo otkriće nije bilo kasnije primećeno kod pacova sa pigmentom, kao ni u dvogodišnjoj studiji kancerogenosti na albino pacovima, niti na bilo kojoj drugoj ispitivanoj vrsti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

hipromeloza 100 000 mPa.s/tip 2208 (E464)
skrob, kukuruzni
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijum-stearat (E572)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: blister (OPA/Al/DES/PE-Al) sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem.
Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija sa 30 tableta sa produženim oslobađanjem i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Oprymea SR; 0,26; mg tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-02092-19-001

Oprymea SR; 0,52; mg tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-02093-19-001

Oprymea SR; 1,05; mg tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-02094-19-001

Oprymea SR; 1,57; mg tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-02095-19-001

Oprymea SR; 2,1; mg tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-02096-19-001

Oprymea SR; 2,62; mg tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-02936-14-001

Oprymea SR; 3,15; mg tablete sa produženim oslobađanjem: 515-01-02938-14-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole za jačine 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg i 2,1 mg: 03.09.2014.

Datum prve dozvole za jačine 2,62 mg i 3,15 mg: 13.04.2016.

Datum poslednje obnove dozvole za jačine 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg i 2,1 mg:
19.11.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar 2019.