SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ
Mirapexin®, 0,26 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Δ
Mirapexin®, 0,52 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Δ
Mirapexin®, 1,05 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Δ
Mirapexin®, 1,57 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Δ
Mirapexin®, 2,1 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Δ
Mirapexin®, 2,62 mg, tablete sa produženim oslobađanjem

INN: pramipeksol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mirapexin, 0,26 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 0,375 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata što odgovara 0,26 mg pramipeksola.

Mirapexin, 0,52 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 0,75 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata što odgovara 0,52 mg pramipeksola.

Mirapexin, 1,05 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 1,5 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata što odgovara 1,05 mg pramipeksola.

Mirapexin, 1,57 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 2,25 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata što odgovara 1,57 mg pramipeksola.

Mirapexin, 2,1 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 3 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata što odgovara 2,1 mg pramipeksola.

Mirapexin, 2,62 mg, tablete sa produženim oslobađanjem:
Jedna tableta sa produženim oslobađanjem sadrži 3,75 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata što odgovara 2,62 mg pramipeksola.

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 (u zagradi).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta sa produženim oslobađanjem.

Mirapexin, 0,26 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Tablete su bele do skoro bele boje, okrugle, bikonveksne, fasetiranih ivica sa utisnutom oznakom „P1" sa jedne strane i sa utisnutim znakom kompanije Boehringer Ingelheim sa druge strane.

Mirapexin, 0,52 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Tablete su bele do skoro bele boje, okrugle, bikonveksne, fasetiraih ivica sa utisnutom oznakom „P2" sa jedne strane i sa utisnutim znakom kompanije Boehringer Ingelheim sa druge strane.

Mirapexin, 1,05 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Tablete su bele do skoro bele boje, ovalne, bikonveksne, sa utisnutom oznakom „P3" sa jedne strane i sa utisnutim znakom kompanije Boehringer Ingelheim sa druge strane.

Mirapexin, 1,57 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Tablete su bele do skoro bele boje, ovalne, bikonveksne, sa utisnutom oznakom „P12" sa jedne strane i sa utisnutim znakom kompanije Boehringer Ingelheim sa druge strane.

Mirapexin, 2,1 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Tablete su bele do skoro bele boje, ovalne, bikonveksne, sa utisnutom oznakom „P4" sa jedne strane i sa utisnutim znakom kompanije Boehringer Ingelheim sa druge strane.

Mirapexin, 2,62 mg, tablete sa produženim oslobađanjem
Tablete su bele do skoro bele boje, ovalne, bikonveksne, sa utisnutom oznakom „P13" sa jedne strane i sa utisnutim znakom kompanije Boehringer Ingelheim sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Mirapexin je indikovan za lečenje znakova i simptoma idiopatske Parkinsonove bolesti kod odraslih. Može se koristiti kao monoterapija ili u kombinaciji sa levodopom, npr. tokom trajanja bolesti, pa sve do uznapredovalih stadijuma kada dejstvo levodope slabi ili postane nestalno, pa dolazi do fluktuacija terapijskog dejstva (fluktuacije na kraju doznog intervala ili „on/off" fluktuacije).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Mirapexin tablete sa produženim oslobađanjem predstavljaju oralnu formulaciju pramipeksola koja se daje jednom dnevno.

Inicijalna terapija
Doze treba povećavati postepeno od početne doze od 0,26 mg baze (0,375 mg soli) dnevno, svakih 5–7 dana. Pod uslovom da se kod pacijenta ne ispolje nepodnošljiva neželjena dejstva, dozu treba titrirati tako da se postigne maksimalno terapijsko dejstvo.

Postepeno povećavanje doze MIRAPEXIN 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 potrebno dodatno povećavanje doze, dnevnu dozu treba povećavati za po 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, treba imati u vidu da se učestalost somnolencije povećava sa dozama većim od 1,05 mg baze (1,5 mg soli) dnevno (videti odeljak 4.8.).

Pacijenti koji već uzimaju Mirapexin tablete mogu odmah da se prebace na Mirapexin tablete sa produženim oslobađanjem, uzimajući istu dnevnu dozu. Pošto se prebace na Mirapexin tablete sa produženim oslobađanjem, doza se može podesiti zavisno od terapijskog odgovora pacijenta (videti odeljak 5.1.).

Terapija održavanja
Individualna doza pramipeksola treba da bude u rasponu 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 ključnim studijama, efikasnost je zabeležena pri dnevnim dozama od 1,05 mg baze (1,5 mg soli). Dalja prilagođavanja doze treba uskladiti sa kliničkim odgovorom i pojavom neželjenih reakcija. U kliničkim studijama približno 5% pacijenata je lečeno dozama manjim od 1,05 mg baze (1,5 mg soli). U slučaju uznapredovale Parkinsonove bolesti, doze pramipeksola veće od 1,05 mg baze (1,5 mg soli) dnevno, mogu da budu od koristi kod onih pacijenata gde se planira smanjenje doze levodope. Preporučuje se da se doza levodope smanji i tokom postepenog povećavanja doze i tokom terapije održavanja lekom Mirapexin, zavisno od individualnog odgovora pacijenta (videti odeljak 4.5.).

Propuštena doza
Kada se propusti uzimanje doze leka, Mirapexin tablete sa produženim oslobađanjem treba uzeti u roku od 12 sati nakon propisanog redovnog termina. Ukoliko prođe više od 12 sati, propuštenu dozu treba preskočiti i sledeću uzeti sutradan u propisanom redovnom terminu.

Prekid terapije
Nagli prekid dopaminergičke terapije može da dovede do razvoja neuroleptičnog malignog sindroma ili sindroma obustave agonista dopamina. Stoga je potrebno postepeno smanjivati dozu pramipeksola za 0,52 mg baze (0,75 mg soli) dnevno, sve dok se ukupna dnevna doza ne snizi na 0,52 mg baze (0,75 mg soli). Nakon toga se doza smanjuje za 0,26 mg baze (0,375 mg soli) dnevno (videti odeljak 4.4.). Sindrom obustave agonista dopamina može se pojaviti i tokom postepenog smanjivanja doze, pa može da bude potrebno privremeno povećanje doze pre nego što se nastavi sa postepenim smanjenjem doze (videti odeljak 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega
Eliminacija pramipeksola zavisi od bubrežne funkcije. Preporučuje se sledeća šema doziranja:

Pacijentima sa klirensom kreatinina preko 50 mL/min nije potrebno smanjenje dnevne doze ni učestalosti doziranja.

Kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina između 30 i 50 mL/min, terapiju treba započeti tabletom sa produženim oslobađanjem leka Mirapexin od 0,26 mg (0,375 mg soli) svaki drugi dan. Treba oprezno i pažljivo proceniti terapijski odgovor i podnošenje leka pre povećanja dnevne doze nakon nedelju dana. Ako je neophodno dodatno povećanje doze, dozu treba povećavati za po 0,26 mg pramipeksol baze (0,375 mg soli) u nedeljnim intervalima, sve do maksimalne doze od 1,57 mg pramipeksol baze (2,25 mg soli) dnevno.

Kod pacijenata sa klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min, terapija Mirapexin tabletama sa produženim oslobađanjem se ne preporučuje, jer nema dostupnih podataka za ovu populaciju pacijenata. Treba razmotriti upotrebu Mirapexin tableta kod ovih pacijenata.

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

Oštećenje funkcije jetre
Kod pacijenata sa insuficijencijom jetre smanjivanje doze se ne smatra neophodnim, pošto se oko 90% resorbovane aktivne supstance izlučuje preko bubrega. Međutim, potencijalni uticaj insuficijencije jetre na farmakokinetiku leka Mirapexin nije ispitivan.

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost leka Mirapexin kod dece mlađe od 18 godina nije utvrđena. Ne postoji relevantna upotreba Mirapexin tableta sa produženim oslobađanjem, za indikaciju Parkinsonove bolesti u pedijatrijskoj populaciji.

Način primene

Tablete treba progutati cele, sa vodom, i ne smeju se žvakati, deliti ili lomiti. Tablete se mogu uzimati sa hranom ili bez hrane i treba ih uzimati svaki dan u približno isto vreme.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kada se lek Mirapexin propisuje pacijentima sa Parkinsonovom bolešću koji imaju oštećenje funkcije bubrega, preporučuje se smanjivanje doze u skladu sa odeljkom 4.2.

Halucinacije
Halucinacije su poznata neželjena dejstva terapije dopaminskim agonistima i levodopom. Pacijente treba obavestiti da može da dođe do pojave halucinacija (uglavnom vizuelnih).

Diskinezija
Kod pacijenata sa uznapredovalom Parkinsonovom bolešću, koji uzimaju kombinovanu terapiju sa levodopom, može doći do pojave diskinezija tokom inicijalne titracije leka Mirapexin. Ako do ovoga dođe, treba smanjiti dozu levodope.

Distonija
Aksijalna distonija, uključujući antekolis, kamptokormiju i pleurototonus (Pisa sindrom), povremeno je zabeležena kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću nakon početka terapije ili postepenog povećanja doze pramipeksola. Iako distonija može da bude simptom Parkinsonove bolesti, simptomi kod tih pacijenata poboljšali su se nakon smanjenja doze ili obustavljanja pramipeksola. U slučaju pojave distonije potrebno je preispitati režim davanja dopaminergičkih lekova i razmotriti prilagođavanje doze pramipeksola.

Epizode naglog padanja u san i somnolencija
Primena pramipeksola je povezana sa somnolencijom i epizodama iznenadnog nastupa sna, posebno kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću. Povremeno su prijavljivani i iznenadni nastupi sna tokom dnevnih aktivnosti, u nekim slučajevima bez svesnosti o tome ili prethodnih upozoravajućih znakova. Pacijenti moraju biti obavešteni o ovome i upozoreni da budu oprezni prilikom upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama tokom terapije lekom Mirapexin. Pacijenti koji su osetili pospanost i/ili epizode naglog padanja u san, ne smeju da voze, niti da rukuju mašinama. Pored toga, može se razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije. Zbog mogućeg aditivnog efekta, treba biti oprezan kada pacijenti uzimaju druge sedative ili alkohol u kombinaciji sa pramipeksolom (videti odeljke 4.5., 4.7. i 4.8.).

Poremećaj kontrole impulsa
Pacijente treba redovno pratiti kako bi se primetio eventualni razvoj poremećaja kontrole impulsa. Pacijente i njihove staratelje treba upoznati sa činjenicom da se bihejvioralni simptomi poremećaja kontrole impulsa, uključujući patološko kockanje, povišen libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje novca ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno prejedanje, mogu javiti kod pacijenata koji su lečeni dopaminskim agonistima,

uključujući i lek Mirapexin. Ako se razviju ovakvi simptomi, treba razmotriti potrebu za smanjenjem doze ili postepeno obustavljanje leka.

Manija i delirijum
Pacijente treba redovno pratiti zbog mogućeg razvoja manije i delirijuma. Pacijente i njihove staratelje treba upoznati sa činjenicom da postoji mogućnost pojave manije i delirijuma kod pacijenata koji su na terapiji pramipeksolom. Ako se razviju ovakvi simtomi, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postepeno obustavljanje leka.

Pacijenti sa psihičkim poremećajima
Pacijente sa psihičkim poremećajima treba lečiti dopaminskim agonistima samo ako potencijalna korist prevazilazi rizike. Istovremeno davanje antipsihotičnih lekova sa pramipeksolom treba izbegavati (videti odeljak 4.5.).

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

Teška kardiovaskularna bolest
U slučaju teške kardiovaskularne bolesti, treba biti oprezan. Preporučuje se praćenje krvnog pritiska, posebno na početku terapije, zbog opšteg rizika od posturalne hipotenzije povezane sa dopaminergičkom terapijom.

Maligni neuroleptični sindrom
Simptomi koji ukazuju na maligni neuroleptični sindrom prijavljivani su nakon naglog prekida dopaminergičke terapije (videti odeljak 4.2.).

Sindrom obustave agonista dopamina
Sindrom obustave agonista dopamina (engl. *dopamine agonist withdrawal syndrome,* DAWS) bio je prijavljen tokom primene agonista dopamina, uključujući pramipeksol (videti odeljak 4.8.). Da bi se obustavila terapija kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, dozu pramipeksola je potrebno postepeno smanjivati (videti odeljak 4.2.). Ograničeni podaci sugerišu da pacijenti sa poremećajima kontrole impulsa i pacijenti koji primaju visoku dnevnu dozu i/ili visoke kumulativne doze agonista dopamina mogu imati veći rizik od razvoja sindroma obustave agonista dopamina. Simptomi obustave mogu da uključuju apatiju, anksioznost, depresiju, zamor, znojenje, bol i izostanak terapijskog odgovora na levodopu. Pre smanjenja doze i obustavljanja terapije pramipeksolom, pacijente je neophodno obavestiti o potencijalnim simptomima obustave terapije. Pacijente je potrebno pažljivo pratiti tokom postepenog smanjivanja doze i obustave terapije. U slučaju teških i/ili upornih simptoma obustave, može da se razmotri ponovna privremena primena pramipeksola u najnižoj efikasnoj dozi.

Ostaci leka u stolici
Kod nekih pacijenata je prijavljena pojava ostataka leka u stolici koji mogu ličiti na intaktnu tabletu leka Mirapexin sa produženim oslobađanjem. Ukoliko pacijenti prijave takvu pojavu, lekar mora ponovno da proceni 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 je prisutna mala biotransformacija. Prema tome, nije verovatno da dođe do interakcija sa drugim lekovima koji utiču na vezivanje za proteine plazme ili se eliminišu biotransformacijom. Budući da se antiholinergici uglavnom eliminišu biotransformacijom, malo je verovatno da može da dođe do interakcija između ovih lekova i pramipeksola. Međutim, interakcija sa antiholinergicima nije ispitivana. Selegilin i levodopa ne utiču na farmakokinetiku pramipeksola.

Inhibitori/kompetitori aktivnog puta eliminacije putem bubrega
Cimetidin smanjuje bubrežni klirens pramipeksola za oko 34%, verovatno putem inhibicije sistema odgovornog za sekretorni transport katjona u bubrežnim tubulima. Lekovi koji inhibiraju aktivnu bubrežnu tubularnu sekreciju ili se i sami eliminišu ovim putem, kao što su cimetidin, amantadin, meksiletin, zidovudin, cisplatin, hinin i prokainamid, mogu da stupe u interakciju sa pramipeksolom, što dovodi do smanjenog klirensa pramipeksola. U slučaju istovremene terapije ovim lekovima, treba razmotriti smanjivanje doze leka Mirapexin.

Kombinacija sa levodopom
Kada se Mirapexin daje u kombinaciji sa levodopom, preporučuje se da se pacijentima smanji doza levodope, a da se doze ostalih antiparkinsonika zadrže na konstantnom nivou, pri čemu se doza leka Mirapexin povećava.

Zbog mogućeg aditivnog efekta, treba biti posebno oprezan kada pacijenti uzimaju druge sedativne lekove ili alkohol u kombinaciji sa pramipeksolom (videti odeljke 4.4., 4.7. i 4.8).

Antipsihotici
Istovremenu primenu antipsihotika sa pramipeksolom treba izbegavati (videti odeljak 4.4.) ako se, na primer, očekuje antagonistički efekat.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Dejstvo na trudnoću i dojenje nije ispitivano kod ljudi. Pramipeksol nije pokazao teratogeno dejstvo kod pacova i kunića, ali je bio embriotoksičan kod pacova pri dozama koje su bile toksične po majku (videti odeljak 5.3.).
Lek Mirapexin se ne sme koristiti u trudnoći, osim ukoliko je jasno da je njegova primena neophodna, tj. ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus.

Dojenje
Kako terapija lekom pramipeksol inhibira sekreciju prolaktina kod žena, očekuje se i inhibicija laktacije. Izlučivanje pramipeksola u majčino mleko nije ispitivano kod žena. Kod pacova koncentracija radioaktivnosti koja je u vezi sa aktivnom supstancom, bila je veća u mleku majke nego u plazmi. U odsustvu podataka iz humane populacije, lek Mirapexin ne sme da se koristi tokom dojenja. Međutim, ako je njegova upotreba neizbežna, dojenje treba prekinuti.

Plodnost
Studije dejstva leka na plodnost kod ljudi nisu sprovedene. U studijama na životinjama, pramipeksol je uticao na estrusni ciklus i smanjivao plodnost ženki, što je i očekivano za dopaminski agonist. Međutim, ove studije nisu ukazale ni na direktno ni na indirektno štetno dejstvo u pogledu plodnosti kod mužjaka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Mirapexin može da ima veliki uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanje mašinama.

Moguća je pojava halucinacija i somnolencije.

Pacijenti koji se leče lekom Mirapexin, kod kojih je primećena pospanost i/ili epizode iznenadnog padanja u san, moraju biti upozoreni da ne smeju da voze niti da učestvuju u aktivnostima tokom kojih, zbog smanjene mogućnosti reagovanja, mogu sebe ili druge izložiti riziku od teške povrede ili smrti (npr. rukovanje mašinama), dok se te rekurentne epizode sna i somnolencija ne povuku (videti odeljke 4.4., 4.5. i 4.8.).

4.8. Neželjena dejstva

Na osnovu analize objedinjenih placebom kontrolisanih studija, koja su obuhvatila ukupno 1778 pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, koji su primali pramipeksol, i 1297 pacijenata koji su primali placebo, neželjene reakcije na lek zabeležene su često u obe grupe: 67% pacijenata koji su primali pramipeksol i 54% pacijenata koji su primali placebo prijavili su po najmanje jednu neželjenu reakciju.

Većina neželjenih reakcija se obično ispolji na početku terapije i najveći broj se povuče, čak i ukoliko se terapija nastavi.

Neželjena dejstva, u okviru klase sistema organa, koja mogu da se jave tokom terapije lekom pramipeksol su razvrstana po učestalosti u sledeće grupe: veoma česta (≥1/10); česta (≥1/100 do <1/10); povremena (≥1/1000 do <1/100); retka (≥1/10000 do <1/1000); veoma retka (<1/10000); nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Najčešće (≥5%) zabeležene neželjene reakcije na lek kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i koje su se javljale češće sa pramipeksolom nego sa placebom, bile su mučnina, diskinezija, hipotenzija, vrtoglavice, somnolencija, nesanica, konstipacija, halucinacija, glavobolja i zamor. Učestalost somnolencije povećavala se sa dozama većim od 1,5 mg pramipeksol soli na dan (videti odeljak 4.2.). Češća neželjena reakcija u kombinaciji sa levodopom bila je pojava diskinezije. Hipotenzija može da se pojavi na početku terapije, posebno ako se pramipeksol titrira prebrzo.

Klasa sistema organa	**Veoma česta (≥1/10)**	**Česta (≥1/100 do <1/10)**	**Povremena (≥1/1000 do < 1/100)**	**Retka (≥1/10000 do <1/1000)**	**Nepoznate učestalosti**
Infekcije i infestacije			pneumonija		
Endokrini poremećaji			neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona[1]		
Psihijatrijski poremećaji		nesanica, halucinacije, abnormalni snovi, konfuzija, bihejvioralni simptomi poremećaja kontrole impulsa i kompulzivno ponašanje	kompulzivno kupovanje, patološko kockanje, uznemirenost, hiperseksualnost, deluzije, poremećaji libida, paranoja, delirijum, prejedanje[1], hiperfagija[1]	manija	
Poremećaji nervnog sistema	somnolencija, vrtoglavica, diskinezija	glavobolja	naglo padanje u san, amnezija, hiperkinezija, sinkopa		
Poremećaji oka		poremećaj vida uključujući diplopiju, zamućen vid,			

		smanjenje oštrine vida			
Kardiološki poremećaji			srčana insuficijencija[1]		
Vaskularni poremećaji		hipotenzija			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			dispneja, štucanje		
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina	konstipacija, povraćanje			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			preosetljivost, pruritus, ospa		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		zamor, periferni edem			sindrom obustave agonista dopamina, uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, zamor, znojenje i bol
Ispitivanja		smanjenje telesne mase uključujući smanjenje apetita	povećanje telesne mase		

[1]Ovo neželjeno dejstvo je zabeleženo nakon puštanja leka u promet (postmarketinško iskustvo). Sa sigurnošću od 95% kategorija učestalosti ne prelazi povremenu, ali može da bude niža. Precizna procena učestalosti nije moguća, jer se ovo neželjeno dejstvo nije pojavilo u bazi podataka kliničkih studija na 2762 pacijenta sa Parkinsonovom bolešću koji su lečeni pramipeksolom.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Pospanost
Pramipeksol se često dovodi u vezu sa somnolencijom i povremeno sa prekomernom pospanošću tokom dana, kao i epizodama naglog padanja u san (videti odeljak 4.4.).

Poremećaji libida
Pramipeksol može povremeno da se dovede u vezu sa poremećajima libida (pojačan ili oslabljen libido).

Poremećaji kontrole impulsa
Patološko kockanje, povišen libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje novca ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno prejedanje, mogu se javiti kod pacijenata koji su lečeni dopaminskim agonistima, uključujući i lek Mirapexin (videti odeljak 4.4).

U jednoj unakrsnoj, retrospektivnoj skrining, kontrolnoj studiji, kojom je obuhvaćeno 3090 pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, 13,6% svih pacijenata koji su primali dopaminergičku ili ne-dopaminergičku terapiju ispoljilo je simptome poremećaja kontrole impulsa u prethodnih šest meseci. Manifestacije koje su primećene obuhvatale su patološko kockanje, kompulzivnu kupovinu, prejedanje i kompulzivno seksualno ponašanje (hiperseksualnost). Mogući nezavisni faktori rizika poremećaja kontrole impulsa obuhvataju dopaminergičku terapiju i veće doze u dopaminergičkoj terapiji, mlađi uzrast (≤65 godina), slobodan bračni status i kockanje u porodičnoj anamnezi na koje su sami pacijenti ukazali.

Sindrom obustave agonista dopamina
Kad se doza leka smanjuje ili se obustavlja primena agonista dopamina, uključujući pramipeksol, može doći do nemotoričkih neželjenih dejstava. Simptomi uključuju apatiju, anksioznost, depresiju, zamor, znojenje i bol (videti odeljak 4.4.).

Srčana insuficijencija
U kliničkim studijama i na osnovu postmarketinškog iskustva, srčana insuficijencija se javljala kod pacijenata koji su primali pramipeksol. U jednoj farmakoepidemiološkoj studiji, upotreba pramipeksola je bila povezana sa povećanim rizikom od srčane insuficijencije u poređenju sa neuzimanjem pramipeksola (zabeleženi koeficijent 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 masivnim predoziranjem. Očekivane neželjene reakcije treba da budu one koje su povezane sa farmakodinamskim profilom dopaminskog agoniste uključujući mučninu, povraćanje, hiperkineziju, halucinacije, agitaciju i hipotenziju. Nema utvrđenog antidota za predoziranje dopaminskim agonistima. Ako su prisutni znaci stimulacije centralnog nervnog sistema, mogu biti indikovani neuroleptici. Postupanje u slučaju predoziranja može da iziskuje opšte potporne mere uz ispiranje 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 dopaminski agonist i vezuje se visoko selektivno i specifično za D_2 podgrupu dopaminskih receptora od kojih poseban afinitet ima za D_3 receptore, i punu intrinsičku aktivnost.
Pramipeksol ublažava motorni deficit povezan sa Parkinsonovom bolešću stimulacijom dopaminskih receptora u strijatumu. Studije na životinjama su pokazale da pramipeksol inhibira sintezu dopamina, oslobađanje i obrt dopamina.

Farmakodinamski efekti

U kliničkim studijama na dobrovoljcima zabeležen je dozno-zavisni pad nivoa prolaktina. U jednoj kliničkoj studiji na zdravim dobrovoljcima u kojima su Mirapexin tablete sa produženim oslobađanjem titrirane brže (na svaka 3 dana), nego što je preporučeno, do 3,15 mg pramipeksol baze (4,5 mg soli) dnevno, zabeleženi su povećanje krvnog pritiska i povećanje brzine srčane frekvence. Ovakvo dejstvo nije zabeleženo u studijama sa pacijentima.

Klinička efikasnost i bezbednost kod Parkinsonove bolesti

Kod pacijenata pramipeksol ublažava znakove i simptome idiopatske Parkinsonove bolesti. Placebom kontrolisanim kliničkim studijama obuhvaćeno je približno 1800 pacijenata u stadijumima I-V po skali *Hoehn i Yahr,* koji su lečeni pramipeksolom. Od ovih pacijenata, približno 1000 su bili u višim stadijumima, istovremeno lečeni levodopom i patili su od motornih komplikacija.

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

U jednoj kontrolisanoj, dvostruko slepoj studiji u trajanju od 2 godine, inicijalna terapija pramipeksolom značajno je odložila početak motornih komplikacija, i smanjila njihovu pojavu u poređenju sa inicijalnom terapijom levodopom. Ovo odlaganje početka motornih komplikacija sa pramipeksolom treba odmeriti u odnosu na veće poboljšanje motorne funkcije koje se postiže levodopom (što se meri srednjim promenama na skoru UPDRS). Ukupna učestalost halucinacija i somnolencije bila je generalno veća tokom faze povećanja doze u grupi koja je primala pramipeksol. Međutim, nije bilo značajnih razlika tokom faze održavanja doze. Ove aspekte treba uzeti u obzir kada se započinje terapija pramipeksolom kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću.

Bezbednost i efikasnost Mirapexin tableta sa produženim oslobađanjem za lečenje Parkinsonove bolesti procenjivana je u multinacionalnom programu razvoja leka koji je uključio tri randomizovane kontrolisane studije. Dve studije su sprovedene kod pacijenata u ranom stadijumu Parkinsonove bolesti, a jedna kod pacijenata u odmaklom stadijumu Parkinsonove bolesti.

Superiornost Mirapexin tableta sa produženim oslobađanjem u odnosu na placebo pokazana je posle 18 nedelja terapije i prema primarnim (UPDRS II+III deo skora) i prema ključnim sekundarnim (stope kod onih koji su odgovorili po CGI-I i PGI-I skalama) ishodima efikasnosti u dvostruko slepoj studiji kontrolisanoj placebom, u koju je bilo uključeno ukupno 539 pacijenata u ranom stadijumu Parkinsonove bolesti. Održavanje efikasnosti pokazano je kod pacijenata koji su lečeni 33 nedelje. Mirapexin tablete sa produženim oslobađanjem nisu bile inferiorne u odnosu na pramipeksol, tablete sa trenutnim oslobađanjem, kako je procenjeno skorom na skali UPDRS, delovi II+III, u 33. nedelji.

U dvostruko slepoj, placebom kontrolisanoj studiji, u koju je bilo uključeno ukupno 517 pacijenata u odmaklom stadijumu Parkinsonove bolesti, koji su bili na istovremenoj terapiji levodopom, superiornost Mirapexin tableta 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 („off-time" periodi prestanka delovanja) ishodima efikasnosti.

Efikasnost i podnošljivost prelaska sa Mirapexin tableta na Mirapexin tablete sa produženim oslobađanjem „preko noći", sa istom dnevnom dozom, bila je ispitivana u dvostruko slepoj kliničkoj studiji kod pacijenata u ranom stadijumu Parkinsonove bolesti.
Efikasnost je održana kod 87 od 103 pacijenta koji su prešli na Mirapexin tablete sa produženim oslobađanjem. Od ovih 87 pacijenata, kod 82,8% nije promenjena doza, kod 13,8% doza je povećana, a kod 3,4% doza je smanjena.
Kod polovine od 16 pacijenata koji nisu ispunili kriterijum održane efikasnosti prema skoru na skali UPDRS delovi II+III, promena u odnosu na stanje pre prebacivanja nije se smatrala klinički relevantnom.

Samo jedan pacijent koji je prešao na tablete pramipeksola sa produženim oslobađanjem imao je neželjeno dejstvo povezano sa lekom, koje je dovelo do obustavljanja terapije.

Pedijatrijska populacija
Evropska agencija za lekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata studija sa lekom Mirapexin kod svih ispitanika pedijatrijske populacije sa Parkinsonovom bolešću (videti odeljak 4.2 za upotrebu u pedijatrijskoj populaciji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija
Pramipeksol se potpuno resorbuje nakon oralne primene. Apsolutna biološka raspoloživost je veća od 90%. U studiji faze I, u kojoj su se poredile natašte pramipeksol tablete sa trenutnim oslobađanjem i one sa produženim oslobađanjem, minimalne i maksimalne koncentracije u plazmi (C_{min}, C_{max}) i izloženost (PIK) pri istoj dozi Mirapexin tableta sa produženim oslobađanjem, jednom dnevno, i Mirapexin tableta, tri puta dnevno, pokazale su se ekvivalentnim.

Primena Mirapexin tableta 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 javlja se približno 6 sati posle primene Mirapexin tableta sa produženim oslobađanjem jednom dnevno. Stanje ravnoteže postiže se najkasnije nakon 5 dana kontinuiranog doziranja.

Istovremeno uzimanje hrane generalno 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 do odloženog dostizanja maksimalne koncentracije kod zdravih dobrovoljaca od oko 2 časa. Ukupna izloženost (PIK) nije bila pod uticajem istovremenog uzimanja hrane. Povećana vrednost C_{max} nije se smatrala klinički relevantnom. U studijama faze III kojima je utvrđena bezbednost i efikasnost Mirapexin tableta sa produženim oslobađanjem, pacijentima je rečeno da ispitivani lek uzimaju bez obzira na unos hrane.

Iako telesna masa nije imala uticaja na PIK, utvrđeno je da utiče na volumen distribucije, pa tako i na maksimalne koncentracije, C_{max}. Smanjenje telesne mase za 30 kg dovodi do povećanja C_{max} od 45%. Međutim, u studijama faze III kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću nije utvrđen klinički značajan uticaj telesne mase na terapijsko dejstvo i podnošljivost Mirapexin tableta sa produženim oslobađanjem.

Pramipeksol pokazuje linearnu kinetiku i malu varijabilnost nivoa leka u plazmi zabeleženih kod pojedinih pacijenata.

Distribucija
Kod ljudi je vezivanje pramipeksola za proteine veoma nisko (<20%), a volumen distribucije je veliki (400 L). Kod pacova su zabeležene visoke koncentracije u moždanom tkivu (približno 8 puta veće u poređenju sa koncentracijama u plazmi).

Biotransformacija
Pramipeksol se kod ljudi metaboliše samo u maloj meri.

Eliminacija
Bubrežna ekskrecija neizmenjenog pramipeksola je glavni put eliminacije. Približno 90% ^{14}C-obeležene doze se izluči preko bubrega, dok se manje od 2% nalazi u fecesu.
Ukupni klirens pramipeksola je približno 500 mL/min, a bubrežni klirens je približno 400 mL/min.
Poluvreme eliminacije ($t_{½}$) se kreće u rasponu od 8 sati kod mlađih do 12 sati kod starijih ispitanika.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije toksičnosti ponovljenih doza pokazale su da pramipeksol ima funkcionalna dejstva, koja se uglavnom odnose na CNS i reproduktivni sistem žena, što je verovatno posledica prekomernog farmakodinamskog dejstva pramipeksola.

Kod patuljastih svinja zabeleženi su smanjenje dijastolnog i sistolnog pritiska i brzine srčane frekvence, dok je kod majmuna zabeležena sklonost ka hipotenzivnom dejstvu.

Potencijalno dejstvo pramipeksola na reproduktivnu funkciju ispitivano je na pacovima i kunićima. Pramipeksol nije imao teratogeno dejstvo kod pacova i kunića, ali je bio embriotoksičan kod pacova pri dozama koje su bile toksične za majku. Zbog selekcije životinjskih vrsta i ograničenih parametara ispitivanja, neželjena dejstva pramipeksola na trudnoću i plodnost mužjaka nisu u potpunosti razjašnjena.

Kašnjenje seksualnog sazrevanja (na primer, odvajanje prepucijuma i formiranje vaginalnog otvora) zabeleženo je kod pacova. Značaj za humanu populaciju nije poznat.

Pramipeksol nije bio genotoksičan. U studiji kancerogenosti, kod mužjaka pacova razvila se hiperplazija Lejdigovih ćelija i adenomi, koji se objašnjavaju inhibitornim dejstvom pramipeksola na prolaktin. Ovaj nalaz nije klinički relevantan za humanu populaciju. U istoj studiji je pokazano, pri dozama od 2 mg/kg (u obliku soli) i većim, da je pramipeksol povezan sa retinalnom degeneracijom kod albino pacova. Ovaj nalaz nije zabeležen kod pigmentiranih pacova, niti u dvogodišnjoj studiji kancerogenosti kod albino miševa, niti na bilo kojoj drugoj ispitivanoj vrsti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hipromeloza 2208;
Skrob, kukuruzni;
Karbomer 941;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.
Ovaj lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Mirapexin, 0,26 mg: 10 tableta sa produženim oslobađanjem

Unutrašnje pakovanje leka Mirapexin, tablete sa produženim oslobađanjem, je blister (OPA/aluminijum/PVC-aluminijum blister) sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister (10 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

Mirapexin, 0,52 mg: 30 tableta sa produženim oslobađanjem
Mirapexin, 1,05 mg: 30 tableta sa produženim oslobađanjem
Mirapexin, 1,57 mg: 30 tableta sa produženim oslobađanjem
Mirapexin, 2,1 mg: 30 tableta sa produženim oslobađanjem
Mirapexin, 2,62 mg: 30 tableta sa produženim oslobađanjem

Unutrašnje pakovanje leka Mirapexin, tablete sa produženim oslobađanjem, je blister (OPA/aluminijum/PVC-aluminijum blister) sa 10 tableta sa produženim oslobađanjem.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera (30 tableta sa produženim oslobađanjem) i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BOEHRINGER INGELHEIM SERBIA D.O.O. BEOGRAD
Milentija Popovića 5a, Beograd

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

Broj obnove dozvole:

Mirapexin, 0,26 mg: 515-01-03246-19-001
Mirapexin, 0,52 mg: 515-01-03247-19-001
Mirapexin, 1,05 mg: 515-01-03248-19-001
Mirapexin, 2,1 mg: 515-01-03249-19-001
Mirapexin, 1,57 mg: 515-01-02961-17-001
Mirapexin, 2,62 mg: 515-01-02962-17-001

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

Datum prve dozvole:

Mirapexin, 0,26 mg; 0,52 mg; 1,05 mg; 2,1 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 15.01.2010.
Mirapexin, 1,57 mg; 2,62 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 23.01.2013.

Datum obnove dozvole:

Mirapexin, 0,26 mg; 0,52 mg; 1,05 mg; 2,1 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 01.06.2020
Mirapexin, 1,57 mg; 2,62 mg, tablete sa produženim oslobađanjem: 08.06.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2020.