

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Δ

Mirapexin[®], 0,25 mg, tablete

Δ

Mirapexin[®], 1 mg, tablete

INN: pramipeksol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Mirapexin, 0,25 mg, tablete

Jedna Mirapexin, 0,25 mg, tableta sadrži 0,25 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata, što odgovara 0,18 mg pramipeksola.

Mirapexin, 1 mg, tablete

Jedna Mirapexin, 1 mg, tableta sadrži 1,0 mg pramipeksol-dihidrohlorid, monohidrata, što odgovara 0,7 mg pramipeksola.

Napomena:

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

Prema tome, doze će biti izražene i u obliku pramipeksol baze i u obliku pramipeksol soli (u zagradi).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta

Mirapexin, 0,25 mg, tablete

Tablete su bele, ovalnog oblika, ravnih površina i fasetiranih ivica, sa jedne strane tablete je utisnuta podeona linija između dve oznake „P7“, a sa druge strane je utisnuta podeona linija između dva simbola proizvođača Boehringer Ingelheim.

Tablete se mogu podeliti na jednake doze.

Mirapexin, 1 mg, tablete

Tablete su bele, okruglog oblika, ravnih površina i fasetiranih ivica, sa jedne strane tablete je utisnuta podeona linija između dve oznake „P9“, a sa druge strane je utisnuta podeona linija između dva simbola proizvođača Boehringer Ingelheim.

Tablete se mogu podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Mirapexin je indikovano 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).

Mirapexin je indikovano za simptomatsku terapiju umerenog do teškog oblika idiopatskog sindroma nemirnih nogu kod odraslih, u dozama do 0,54 mg baze (što odgovara 0,75 mg soli) (videti odeljak 4.2).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Parkinsonova bolest

Dnevna doza se daje tako što se podeli u tri jednake doze koje se uzimaju 3 puta na dan.

Inicijalna terapija

Doze treba povećavati postepeno počevši od početne doze od 0,264 mg baze (0,375 mg soli) na dan i potom povećavati svakih 5–7 dana. Pod uslovom da pacijent ne ispolji nepodnošljiva neželjena dejstva, dozu treba titrirati tako da se postigne maksimalno terapijsko dejstvo.

Postepeno povećavanje doze Mirapexin tableta				
Nedelja	Doza (mg baze)	Ukupna dnevna doza (mg baze)	Doza (mg soli)	Ukupna dnevna doza (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

Ako je potrebno dodatno povećavanje doze, dnevnu dozu treba povećavati za po 0,54 mg baze (0,75 mg soli) u nedeljnim intervalima, do maksimalne doze od 4,5 mg soli (3,3 mg baze) na dan. Međutim, treba imati u vidu da se incidenca somnolencije povećava sa dozama većim od 1,5 mg (soli) na dan (videti odeljak 4.8).

Terapija održavanja

Individualna doza treba da bude u rasponu od 0,264 mg baze (0,375 mg soli) do maksimalnih 3,3 mg baze (4,5 mg soli) na dan. Tokom perioda povećavanja doze u pivotalnim studijama, efikasnost je zabeležena pri dnevnom dozama od 1,1 mg baze (1,5 mg soli). Dalja prilagođavanja doze treba uskladiti sa kliničkim odgovorom i pojavom neželjenih dejstava. U kliničkim ispitivanjima približno 5% pacijenata je lečeno dozama manjim od 1,1 mg baze (1,5 mg soli). U slučaju uznapredovale Parkinsonove bolesti, doze veće od 1,1 mg baze (1,5 mg soli) na dan mogu da dovedu do dodatne terapijske koristi kod onih pacijenata gde se planira smanjenje doze levodope. Preporučuje se da se doza levodope smanji i tokom povećavanja i tokom terapije održavanja lekom Mirapexin, zavisno od individualnog odgovora svakog pacijenta (videti odeljak 4.5).

Prekid terapije

Nagli prekid dopaminergičke terapije može da dovede do razvoja malignog neuroleptičnog sindroma. Dozu pramipeksola treba postepeno smanjivati za po 0,54 mg baze (0,75 mg soli) na dan, dok se dnevna doza ne smanji na 0,54 mg baze (0,75 mg soli), a tada dozu smanjivati za po 0,264 mg baze (0,375 mg soli) dnevno (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Eliminacija pramipeksola zavisi od bubrežne funkcije. Za započinjanje terapije 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 20 i 50 mL/min, inicijalnu dnevnu dozu leka Mirapexin treba dati u dve podeljene doze, počevši od 0,088 mg baze (0,125 mg soli) dva puta na dan (0,176 mg baze dnevno /0,25 mg soli). Maksimalna dnevna doza od 1,57 mg pramipeksola u obliku baze (2,25 mg soli), ne treba da bude prekoračena.

Kod pacijenata kojima je klirens kreatinina ispod 20 mL/min, dnevna doza leka Mirapexin treba da se daje kao jedna doza i to počevši od 0,088 mg baze (0,125 mg soli) na dan. Maksimalna dnevna doza od 1,1 mg baze (1,5 mg soli) pramipeksola, ne treba da bude prekoračena.

Ako bubrežna funkcija tokom terapije održavanja počne da slabi, potrebno je smanjiti dnevnu dozu leka Mirapexin za isti procenat za koji je smanjen klirens kreatinina, npr. ako klirens kreatinina opadne za 30%, onda i dnevnu dozu leka Mirapexin treba smanjiti za 30%. Dnevna doza se može davati u dve podeljene doze, ako je klirens kreatinina između 20 i 50 mL/min, a kao samo jedna dnevna doza, ako je klirens kreatinina manji od 20 mL/min.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije 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 leka Mirapexin za Parkinsonovu bolest u pedijatrijskoj populaciji.

Sindrom nemirnih nogu

Preporučena početna doza Mirapexin tableta je 0,088 mg baze (0,125 mg soli) jednom dnevno 2-3 sata pre odlaska na spavanje. Za pacijente kojima je potrebno dodatno ublažavanje simptoma, ova doza se može povećavati u intervalima od 4-7 dana do maksimalno 0,54 mg baze (0,75 mg soli) na dan (kao što je prikazano u tabeli u nastavku teksta).

Režim doziranja leka Mirapexin		
Faza titracije	Večernja doza – jednom dnevno (mg baze)	Večernja doza – jednom dnevno (mg soli)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75

*po potrebi

Odgovor pacijenta treba proceniti posle 3 meseca terapije i preispitati potrebu za nastavkom terapije. Ako se lečenje prekine više od nekoliko dana, treba ga započeti ponovo, titracijom doze kako je gore navedeno.

Prekid terapije

S obzirom na to da dnevna doza za lečenje sindroma nemirnih nogu neće prelaziti 0,54 mg baze (što odgovara 0,75 mg soli) lek Mirapexin se može obustaviti bez postepenog smanjivanja doze. U jednom placebo kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 26 nedelja, „rebound“ fenomen simptoma sindroma nemirnih nogu (pogoršanje težine simptoma u poređenju sa početnim) zabeležen je kod 10% pacijenata (14 od 135) posle naglog prekida terapije. Pokazano je da je ovaj efekat sličan za sve primenjene doze.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Eliminacija pramipeksola zavisi od bubrežne funkcije. Pacijentima koji imaju klirens kreatinina veći od 20 mL/min nije potrebno smanjenje dnevne doze.

Upotreba Mirapexin tableta kod pacijenata na hemodijalizi ili sa teškim oštećenjem funkcije bubrega nije ispitivana.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Smatra se da nije potrebno smanjivati dozu kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, budući da se približno 90% resorbovane aktivne supstance izlučuje preko bubrega.

Pedijatrijska populacija

Mirapexin se ne preporučuje kod dece i adolescenata do 18 godina zbog nedovoljno podataka o njegovoj bezbednosti i efikasnosti.

Turetov poremećaj

Pedijatrijska populacija

Mirapexin se ne preporučuje za upotrebu kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina, jer efikasnost i bezbednost nisu utvrđene u ovoj populaciji. Mirapexin se ne sme primenjivati kod dece i adolescenata sa Turetovim poremećajem, jer je odnos koristi i rizika za ovaj poremećaj negativan (videti odeljak 5.1.).

Način primene

Tablete treba uzimati oralno, progutati sa vodom i mogu se uzeti sa hranom ili bez nje.

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 propisuju Mirapexin tablete 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 njih dođe, treba smanjiti dozu levodope.

Distonija

Aksijalna distonija, uključujući antekolis, kamptokormiju i pleurotonus (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 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 dejstva, treba biti posebno oprezan kada pacijenti uzimaju druge sedative ili alkohol u kombinaciji sa pramipeksolom (videti odeljke 4.5, 4.7 i odeljak 4.8).

Poremećaj kontrole nagona

Pacijente treba redovno pratiti kako bi se primetio eventualni razvoj poremećaja kontrole nagona.

Pacijente i njihove staratelje treba upoznati sa činjenicom da se bihevioralni simptomi poremećaja kontrole nagona, uključujući patološko kockanje, povišen libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje novca ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno prejedanje, mogu javiti kod pacijenata koji se leče dopaminskim agonistima, uključujući i Mirapexin. Ako se pojave ovakvi simptomi, treba razmisliti o smanjenju doze ili postepenom obustavljanju 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 pojave ovakvi simptomi, 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 antipsihotičkih lekova sa pramipeksolom treba da se izbegava (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 kod naglog prekida dopaminergičke terapije (videti odeljak 4.2.).

Sindrom obustave agonista dopamina

Da bi se prekinula terapija kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću, dozu pramipeksola je potrebno postepeno smanjivati (videti odeljak 4.2). Kad se smanjuje doza ili se obustavlja primena agonista dopamina, uključujući pramipeksol, može doći do nemotoričkih neželjenih dejstava. Simptomi uključuju apatiju, anksioznost, depresiju, zamor, znojenje i bol koji može biti intenzivan. Pacijente je neophodno obavestiti o ovome pre smanjenja doze agonista dopamina i redovno pratiti njihovo stanje nakon smanjenja doze. U slučaju perzistentnih simptoma, može biti neophodno da se doza pramipeksola privremeno poveća (videti odeljak 4.8).

Pojačanje sindroma nemirnih nogu

Prikazi u referentnoj literaturi ukazuju da terapija sindroma nemirnih nogu dopaminergičkim lekovima može da dovede do njegovog pojačanja. Ovo pojačanje se odnosi na raniji početak simptoma uveče (ili čak popodne), pogoršanje simptoma i širenje simptoma sa zahvatanjem i drugih ekstremiteta. Pojačanje je posebno ispitivano u jednom placebo kontrolisanom istraživanju u trajanju preko 26 nedelja. Pojačanje je zabeleženo kod 11,8% pacijenata u grupi koja je primala pramipeksol (N = 152) i kod 9,4% pacijenata u grupi koja je primala placebo (N = 149). Kaplan-Majerova analiza vremena do pojačanja sindroma nije pokazala značajnu razliku između grupa koje su primale pramipeksol i placebo.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Vezivanje za proteine plazme

Pramipeksol se vezuje za proteine plazme u veoma maloj meri (<20%) i kod ljudi se viđa neznatna biotransformacija. Prema tome, nije verovatno da dođe do interakcija sa drugim lekovima koji utiču na vezivanje za proteine plazme ili eliminaciju biotransformacijom. Budući da se antiholinergici uglavnom eliminišu biotransformacijom, malo je verovatno da može doći do interakcija između ovih lekova i pramipeksola. 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 inhibišu ovu aktivnu bubrežnu tubularnu sekreciju ili se i sami eliminišu ovim putem, kao što su cimetidin, amantadin, meksiletin, zidovudin, cisplatin, hinin i prokainamid, mogu da uđu 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 dodatnog dejstva, 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 na ljudima. Pramipeksol nije imao teratogeno dejstvo kod pacova i kunića, ali je bio embriotoksičan kod pacova pri dozama koje su bile toksične i po majku (videti odeljak 5.3.).

Mirapexin ne treba koristiti u trudnoći osim ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik po fetus.

Dojenje

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

Plodnost

Ispitivanja dejstva leka na fertilitet kod ljudi nisu sprovedena. U ispitivanjima na životinjama, pramipeksol je uticao na estrusni ciklus i smanjivao fertilitet ženki, što je i očekivano za dopaminski agonist. Međutim, ove studije nisu ukazale ni na direktno, ni na indirektno štetno dejstvo na fertilitet mužjaka.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

Moguća je pojava halucinacija i somnolencije.

Pacijenti koji se leče Mirapexin tabletama, kod kojih je primećena pospanost i/ili epizode iznenadnog nastupa sna, moraju biti upozoreni da ne smeju da voze, niti da učestvuju u aktivnostima tokom kojih, zbog smanjene mogućnosti reagovanja mogu sebe i druge izložiti riziku od teške povrede ili smrti (npr. da upravljaju mašinama) dokle 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, placebo-kontrolisanih ispitivanja koja su obuhvatila ukupno 1923 pacijenta koji su primali pramipeksol i 1354 pacijenta koji su primali placebo, neželjene reakcije na lek zabeležene su često u obe grupe: 63% pacijenata koji su primali pramipeksol i 52% pacijenata koji su primali placebo prijavili su po najmanje jedno neželjeno dejstvo.

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

Unutar klasifikacije po sistemima organa, neželjene reakcije su grupisane prema učestalostima ispoljavanja (broj pacijenata za koji se očekuje da će ispoljiti reakciju) koristeći sledeću konvenciju:

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 (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Parkinsonova bolest, najčešće neželjene reakcije

Najčešće ($\geq 5\%$) zabeležene neželjene reakcije na lek kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i češće sa pramipeksolom nego sa placebo, bile su mučnina, diskinezija, hipotenzija, vrtoglavice, somnolencija, nesаница, konstipacija, halucinacija, glavobolja i zamor. Incidenca 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 diskinezija. Hipotenzija može da se pojavi na početku terapije, posebno ako se pramipeksol titrira prebrzo.

Tabela 1: Parkinsonova bolest

Klasa sistema organa	Veoma često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)	Nepoznate učestalosti
Infekcije i infestacije			pneumonija		
Endokrini poremećaji			neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona ¹		
Psihijatrijski poremećaji		Nesаница, halucinacije, abnormalni snovi, konfuzija, bihevioralni simptomi poremećaja kontrole impulsa i kompulzivno ponašanje	kompulzivno kupovanje, patološko kockanje, uznemirenost, hiperseksualnost, pojava sumanutih ideja, poremećaj 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, zamagljen vid, smanjenje oštrine vida			
Kardiološki poremećaji			srčana insuficijencija ¹		
Vaskularni poremećaji		hipotenzija			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			dispnea, 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		

¹Ovo 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 istraživanja na 2762 pacijenta sa Parkinsonovom bolešću koji su lečeni pramipeksolom.

Sindrom nemirnih nogu, najčešće neželjene reakcije

Najčešće (≥ 5%) prijavljene neželjene reakcije kod pacijenata sa sindromom nemirnih nogu koji su lečeni sa pramipeksolom su bile mučnina, glavobolja, vrtoglavica i zamor. Mučnina i zamor su bili češće prijavljivani kod pacijentkinja koje su uzimale lek Mirapexin (20,8%, odnosno 10,5%) u odnosu na pacijente muškog pola (6,7%, odnosno 7,3%).

Tabela 2: Sindrom nemirnih nogu

Klasa sistema organa	Veoma često (≥1/10)	Često (≥1/100 do <1/10)	Povremeno (≥1/1 000 do < 1/100)	Nepoznate učestalosti
Infekcije i infestacije			Pneumonija ¹	
Endokrini poremećaji			neadekvatna sekrecija antidiuretskog hormona ¹	
Psihijatrijski poremećaji		nesanica, abnormalni snovi	uznemirenost, konfuzija, halucinacije, poremećaji libida, pojava sumanutih ideja ¹ , hiperfagija ¹ , paranoja ¹ , manija ¹ , delirijum ¹ , abnormalno ponašanje (koje odražava simptome poremećaja kontrole impulsa i kompulzivno ponašanje, kao što je: kompulzivno kupovanje, patološko kockanje ¹ , hiperseksualnost, prejedanje)	
Poremećaji nervnog sistema		glavobolja, vrtoglavica, somnolencija	naglo padanje u san, sinkopa, diskinezija, amnezija ¹ , hiperkinezija ¹	
Poremećaji oka			poremećaj vida uključujući diplopiju, zamagljen vid, smanjenje oštine vida	
Kardiološki poremećaji			srčana insuficijencija ¹	
Vaskularni poremećaji			hipotenzija	
Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji			dispnea, štućanje	
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	

¹Ovo 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 istraživanja sa 1395 pacijenata sa Sindromom nemirnih nogu koji su lečeni pramipeksolom.

Opis odabranih neželjenih dejstava

Somnolencija

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

Poremećaj libida

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

Poremećaji kontrole nagona

Patološkog 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 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. U ove manifestacije spadali su patološko kockanje, kompulzivna kupovina, prejedanje i kompulzivno seksualno ponašanje (hiperseksualnost). U moguće nezavisne faktore rizika za poremećaj kontrole impulsa spadaju dopaminergička terapija i veće doze dopaminergičke terapije, mlađi uzrast (≤ 65 godina), pacijenti koji nisu u braku (neoženjeni, neudate) i po sopstvenom priznanju slučajevi kockarskog ponašanja u porodici.

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 ispitivanjima i na osnovu postmarketinškog iskustva, srčana insuficijencija se javljala kod pacijenata koji primaju pramipeksol. U jednoj farmakoepidemiološkoj studiji, upotreba pramipeksola je bila povezana sa pojačanim 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. Očekivana neželjena dejstva treba da budu ona koja su povezana sa farmakodinamičkim profilom dopaminskog agoniste, uključujući mučninu, povraćanje, hiperkineziju, halucinacije, agitaciju i hipotenziju. Nema utvrđenog antidota za predoziranje dopaminskim agonistom. 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 (EKG).

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: agonisti dopamina

ATC šifra: N04BC05

Mehanizam dejstva

Pramipeksol je dopaminski agonist i vezuje se visoko selektivno i specifično za D₂ podgrupu dopaminskih receptora, od kojih poseban afinitet ima za D₃ receptore, i punu intrinzičku aktivnost.

Pramipeksol ublažava motorni deficit povezan sa Parkinsonovom bolešću stimulacijom dopaminskih receptora u strijatumu. Ispitivanja na životinjama su pokazala da pramipeksol inhibira sintezu dopamina, oslobađanje i obrt dopamina.

Mehanizam delovanja pramipeksola u lečenju sindroma nemirnih nogu nije poznat, mada neurofarmakološki dokazi ukazuju na primarnu ulogu dopaminergičkog sistema.

Farmakodinamski efekti

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

Klinička efikasnost i bezbednost kod Parkinsonove bolesti

Kod pacijenata pramipeksol ublažava znake i simptome idiopatske Parkinsonove bolesti. Placebo-kontrolisanim kliničkim studijama obuhvaćeno je približno 1800 pacijenata u stadijumima I-V po skali *Hoehn & Yahr* koji su lečeni pramipeksolom. Od njih, približno 1000 su bili u višim stadijumima bolesti, istovremeno lečeni levodopom i imali motorne komplikacija.

I u ranim i u uznapredovalim stadijumima Parkinsonove bolesti, efikasnost pramipeksola u kontrolisanim kliničkim ispitivanjima održavana je približno šest meseci. U otvorenim nastavcima studija koji su trajali i po više od tri godine, nije bilo znakova smanjenja efikasnosti.

U jednom kontrolisanom dvostruko slepom ispitivanju u trajanju od 2 godine, inicijalna terapija pramipeksolom značajno je usporila početak motornih komplikacija, i smanjila njihovu pojavu u poređenju sa inicijalnom terapijom levodopom. Ovo usporavanje motornih komplikacija sa pramipeksolom treba odmeriti u odnosu na veće poboljšanje motorne funkcije koje se postiže levodopom (što se meri srednjim promenama na skor UPDRS). Ukupna incidenca halucinacija i somnolencije bila je veća u fazi povećanja doze u grupi koja je primala pramipeksol. Međutim, nije bilo značajnih razlika tokom faze održavanja. Ove

aspekte treba uzeti u obzir kada se započinje terapija pramipeksolom kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je ukinula obavezu podnošenja rezultata ispitivanja leka Mirapexin u svim podgrupama pedijatrijske populacije kod Parkinsonove bolesti (videti odeljak 4.2. za upotrebu u pedijatriji).

Klinička efikasnost i bezbednost kod sindroma nemirnih nogu

Efikasnost pramipeksola procenjivana je u četiri placebo kontrolisana ispitivanja kod približno 1000 pacijenata sa umerenim do veoma teškim sindromom nemirnih nogu.

Srednja promena u odnosu na početnu vrednost na skali *Restless Legs Syndrome Rating Scale* (IRLS) i *Clinical Global Impression-Improvement* (CGI-I) predstavljala je primarni cilj merenja efikasnosti. Za oba primarna parametra praćenja statistički značajne razlike uočene su u grupama pacijenata koji su primali 0,25 mg, 0,5 mg i 0,75 mg pramipeksol soli u odnosu na placebo grupu. Nakon 12 nedelja lečenja početni IRLS skor se poboljšao od 23,5 do 14,1 poena u placebo grupi, i od 23,4 do 9,4 poena u pramipeksol grupi (kombinovane doze). Zaokružena srednja razlika je bila – 4,3 jedinice (CI 95% -6,4; -2,1 jedinice, $p < 0,0001$). CGI-I stope odgovora (poboljšane, znatno poboljšane) su bile 51,2% i 72,0% u placebo, odnosno pramipeksol grupi (sa razlikom od 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$). Efikasnost terapije se ispoljila sa 0,088 mg baze (0,125 mg soli) dnevno nakon prve nedelje lečenja.

U placebo kontrolisanoj studiji polisomnografije tokom tri nedelje Mirapexin je značajno smanjio broj periodičnih pokreta ekstremiteta tokom vremena provedenog u krevetu.

Dugotrajna efikasnost je procenjivana u jednom placebo-kontrolisanom kliničkom ispitivanju. Posle 26 nedelja terapije dolazilo je do podešenog srednjeg smanjenja ukupnog skora IRLS za 13,7 bodova u grupi koja je primala pramipeksol, a 11,1 u grupi koja je primala placebo, sa statistički signifikantnom ($p = 0,008$) srednjom razlikom između terapija od -2,6.

Stope odgovora po skali CGI-I (poboljšane, znatno poboljšane) iznosile su 50,3% (80/159) u grupi koja je primala placebo, a 68,5% (111/162) u grupi koja je primala pramipeksol ($p = 0,001$), što odgovara broju od 6 pacijenata koje treba lečiti (*number needed to treat*, NNT) (95%CI: 3,5; 13,4).

Pedijatrijska populacija

Evropska agencija za lekove je odložila obavezu da se podnesu rezultati ispitivanja leka Mirapexin u jednoj ili više podgrupa pedijatrijske populacije kod sindroma nemirnih nogu (videti odeljak 4.2 upotreba u Pedijatrijskoj populaciji).

Klinička efikasnost i bezbednost kod Turetovog poremećaja

Efikasnost pramipeksola (0,0625-0,5 mg/dan) kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta 6-17 godina sa Turetovim poremećajem, procenjivana je u jednoj šestonedeljnoj, dvostruko-slepoj, randomizovanoj, placebo kontrolisanoj studiji sa fleksibilnim dozama. Ukupno je randomizovano 63 pacijenta (43 da primaju pramipeksol, a 20 placebo). Primarni parametar praćenja bio je promena vrednosti Ukupnog skora tikova (TTS) na Jel globalnoj skali težine tikova (YGTSS) u odnosu na početne (predterapijske) vrednosti. Nije primećena razlika između pramipeksola i placeba ni u primarnim, ni u sekundarnim parametrima praćenja ishoda, uključujući ukupan skor YGTSS, globalni utisak pacijenta o poboljšanju (PGI-I), Klinički globalni utisak o poboljšanju (CGI-I) ili Klinički globalni utisak o težini bolesti (CGI-S). Sledeći neželjeni događaji su zabeleženi kod najmanje 5% pacijenata u grupi koja je primala pramipeksol i bili su češći kod njih nego u grupi koja je primala placebo: glavobolja (27,9%, placebo 25,0%), somnolencija (7,0%, placebo 5,0%), mučnina (18,6%, placebo 10,0%), povraćanje (11,6%, placebo 0,0%), bol u gornjem delu abdomena (7,0%, placebo 5,0%), ortostatska hipotenzija (9,3%, placebo 5,0%), mijalgija (9,3%, placebo 5,0%), poremećaj spavanja (7,0%, placebo 0,0%), dispnea (7,0%, placebo 0,0%) i infekcije gornjih disajnih puteva (7,0%, placebo 5,0%). Drugi značajni neželjeni događaji koji su doveli do obustave ispitivanog leka kod pacijenata koji su primali pramipeksol, bili su konfuzno stanje, poremećaj govora i pogoršanje stanja (videti odeljak 4.2).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Pramipeksol se brzo i potpuno resorbuje posle oralnoj upotrebi. Apsolutna biološka raspoloživost je veća od 90%, a maksimalne koncentracije u plazmi beleže se posle 1 do 3 sata. Brzina resorpcije se smanjuje unošenjem hrane, ali ne i ukupni obim resorpcije. Pramipeksol pokazuje linearnu kinetiku i relativno malu intervarijabilnost koncentracija u plazmi.

Distribucija

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

Biotransformacija

Pramipeksol se kod čoveka metaboliše samo u maloj meri.

Eliminacija

Bubrežna ekskrecija neizmenjenog pramipeksola je glavni put eliminacije. Približno 90% 14C-obeležene doze izluči se 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 ($t_{1/2}$) se kreće u rasponu od 8 časova kod mladih do 12 časova kod starijih ispitanika.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazala su da pramipeksol ima funkcionalna dejstva, uglavnom zahvatajući CNS i reproduktivni sistem žena, verovatno kao posledica prekomernog farmakodinamskog dejstva pramipeksola.

Kod patuljastih svinja zabeleženi su smanjenje dijastolnog i sistolnog pritiska i brzine srčanog rada, 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 kada su davane maternotoksične doze. Zbog selekcije životinjskih vrsta i ograničenih parametara ispitivanja, neželjena dejstva pramipeksola na trudnoću i fertilitet žena 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 ispitivanjima kancerogenosti, pacovi muškog pola razvijali su hiperplaziju i adenome Lejdigovih ćelija, što se tumači dejstvom pramipeksola na inhibiciju prolaktina. Ovaj nalaz nije klinički relevantan za humanu populaciju. U istoj studiji pokazano je i da pri dozama od 2 mg/kg (u obliku soli) i većim, pramipeksol je bio povezan sa degeneracijom retine kod albino pacova. Ovaj nalaz nije zabeležen kod pigmentiranih pacova, niti u dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti kod albino miša, niti u ma kojoj drugoj ispitivanoj vrsti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- Manitol;
- Skrob, kukuruzni, osušen;
- Skrob, kukuruzni;
- Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
- Povidon K25;
- Magnezijum-stearat.

6.2. Inkompatibilnost

Nema poznatih.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece!
Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Mirapexin, 0,25 mg, tablete: 30 tableta (3 blistera x 10 tableta)
Unutrašnje pakovanje leka je OPA/aluminijum/PVC-aluminijum blister
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 tableta i Uputstvo za lek.

Mirapexin, 1 mg, tableta: 30 tableta (3 blistera x 10 tableta)
Unutrašnje pakovanje leka je OPA/aluminijum/PVC-aluminijum blister
Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 tableta 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

Mirapexin, 0,25 mg, tableta:
Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04495-17-001

Mirapexin, 1 mg, tableta:
Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04496-17-001

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

Mirapexin, 0,25 mg, tableta: Datum prve dozvole: 19.11.2002.god;
Datum poslednje obnove dozvole: 01.10.2018.

Mirapexin, 1 mg, tableta: Datum prve dozvole: 19.11.2002.god;
Datum poslednje obnove dozvole: 01.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktoibar, 2018.