

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Оргумеа – Опримеа таблети 0,18 mg

Оргумеа – Опримеа таблети 0,7 mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Опримеа таблети 0,18 mg

Секоја таблета содржи 0,25 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 0,18 mg прамипексол база.

Опримеа таблети 0,7 mg

Секоја таблета содржи 1 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат, еквивалентен на 0,7 mg прамипексол база.

Ве молиме имајте во предвид:

Дозите на прамипексол објавени во литературата се однесуваат на сол формата.

Поради тоа, дозите ќе бидат изразени во однос на прамипексол сол и прамипексол база.

За целосна листа на ексципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета

Опримеа таблети 0,18 mg

Бели, овални таблети со закосени рабови со разделна линија од двете страни, со ознака "P7" на двете половини од една страна на таблетата. Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

Опримеа таблети 0,7 mg

Бели, тркалезни таблети со закосени рабови со разделна линија од двете страни, со ознака "P9" на двете половини од една страна на таблетата. Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Лекот Опримеа е индициран кај возрасни за терапија на знаците и симптомите на идиопатска Паркинсонова болест, како монотерапија (без леводопа), или во комбинација со леводопа, т.е. во текот на болеста, па се до касните стадиуми, кога дејството на леводопа ќе се намали или ќе стане непостојано и ќе се појават флукуации на терапевтското дејство (крај на дозата или повремени флукуации).

Лекот Опримеа е индициран за возрасни како симптоматска терапија на умерена до сериозна



идиопатска форма на синдром на немирни нозе во дози до 0,54 mg база (0,75 mg сол) (погледнете во точка 4.2).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Паркинсонова болест

Дневната доза се администрира на еднакво поделени дози 3 пати на ден.

Почетна терапија

Дозите треба постепено да се зголемуваат од почетна доза од 0,264 mg од базата (0,375 mg од солта) дневно, а потоа да се зголемуваат на секои 5 до 7 дена. Доколку пациентите не почувствуваат неподносливи несакани дејства, дозата треба да се титрира за да се постигне максимално терапевтско дејство.

Дозен режим на зголемување на дозата на лекот Опримеа				
Недела	Доза (mg од базата)	Вкупна дневна доза (mg од базата)	Доза (mg од солта)	Вкупна дневна доза (mg од солта)
1	3 x ½ таблета од 0,18	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x ½ таблета од 0,7	1,1	3 x 0,5	1,50

Ако е потребно дополнително зголемување на дозата, дневната доза треба да се зголеми за 0,54 mg од базата (0,75 mg од солта) во неделни интервали до максимална доза од 3,3 mg од базата (4,5 mg од солта) дневно.

Сепак, треба да се има во предвид дека инциденцата на сомноленцијата се зголемува при дози повисоки од 1.1 mg база (1,5 mg од солта) дневно (погледнете во точка 4.8).

Терапија на одржување

Индивидуалната доза прамипексол треба да се движи во опсег од 0,264 mg од базата (0,375 mg од солта) до максимални 3,3 mg од базата (4,5 mg од солта) дневно. За време на зголемувањето на дозата во пивот студиите, била забележана ефикасност на лекот почнувајќи од дневна доза од 1,1 mg од базата (1,5 mg од солта). Натамошните прилагодувања на дозирањето треба да се направат врз основа на клиничкиот одговор и појавата на несакани дејства. За време на клиничките студии, во просек, 5% од пациентите биле третирани со дози пониски од 1,1 mg од базата (1,5 mg од солта). При напредната Паркинсонова болест, дозите повисоки од 1,1 mg од базата (1,5 mg од солта) дневно, можат да бидат корисни кај пациентите кај кои се планира да се редуцира терапијата со леводопа. Се препорачува дозата на леводопа да се намалува и за време на зголемувањето на дозата и за време на терапијата на одржување со лекот Опримеа, во зависност од индивидуалната реакција на пациентите (погледнете во точка 4.5).

Прекин на терапијата

Наглиот прекин на допаминергичната терапија може да доведе до појава на невролептичен малиген синдром или синдром на прекин на лекување со допамински агонисти. Поради тоа, дозата на прамипексол треба да се намалува во опсег од 0,54 mg од базата (0,75 mg од солта) дневно, се додека дневната доза не се намали до 0,54 mg од базата (0,75 mg од солта). Потоа, дозата треба да се намалува по 0,264 mg од базата (0,375 mg од солта) дневно (погледнете во точка 4.4). Синдромот на прекин на лекување со допамински агонисти може сеуште да се појави додека постепено се намалува дозата, и затоа може да биде потребно привремено

зголемување на дозата пред да се продолжи со постепеното намалување на дозата (погледнете во точка 4.4)

Ренално нарушување

Елиминацијата на прамипексол е зависна од реналната функција. Следниот дозен режим се препорачува за започнување на терапијата:

Кај пациенти со креатинин клиренс поголем од 50 mL/min нема потреба од намалување на дневната доза или на фреквенцијата на дозирањето.

Кај пациенти со креатинин клиренс помеѓу 20 и 50 mL/min, почетната дневна доза на лекот Опримеа треба да се администрира во две поделени дози, почнувајќи од $\frac{1}{2}$ 0,18 mg од базата (0,125 mg од солта) два пати на ден, (0,176 mg од базата/0,25 mg од солта дневно). Не треба да се надмине максималната дневна доза на прамипексол од 1,57 mg од базата (2.25 mg од солта).

Кај пациенти со креатинин клиренс помал од 20 mL/min, дневната доза на прамипексол треба да се администрира во единечна доза, почнувајќи од $\frac{1}{2}$ од 0,18 mg од базата (0.125 mg од солта) дневно. Не треба да се надмине максималната дневна доза на прамипексол од 1,1 mg од базата (1,5 mg од солта).

Доколку реналната функција се наруши за време на терапијата на одржување, се препорачува редуцирање на дневната доза на лекот Опримеа во ист процент колку што изнесува и намалувањето на вредноста на креатинин клиренсот, односно ако вредноста на креатинин клиренсот се намали за 30%, тогаш и дневната доза на лекот Опримеа треба да се намали за 30%. Дневната доза може да се даде во две поделени дози, ако вредноста на креатинин клиренсот се движи помеѓу 20 и 50 mL/min, и како единечна дневна доза, кога вредноста на креатинин клиренсот е помала од 20 mL/min.

Хепатално нарушување

Кај пациентите со хепатално нарушување веројатно нема да биде потребно прилагодување на дозата, затоа што приближно 90% од апсорбираната активна супстанција се елиминира преку бубрезите. Сепак, не е утврдено потенцијалното влијание на хепаталната инсуфициенција врз фармакокинетиката на лекот Опримеа.

Педијатриска популација

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на лекот Опримеа кај деца до 18 годишна возраст. Нема релевантна употреба на лекот Опримеа кај педијатриската популација за индикација на Паркинсоновата болест.

Синдром на немирни нозе

Препорачана почетна доза на лекот Опримеа е $\frac{1}{2}$ таблета од 0,18 mg база (0.125 mg сол) која се зема еднаш дневно 2-3 часа пред спиење. За пациенти кои имаат потреба од дополнително ослободување на симптомите, дозата може да се зголемува на секои 4-7 дена до максимална доза од 0,54 mg на база како 3 таблети од 0,18 mg (0,75 mg сол) дневно (како што е прикажано во табелата подолу). Треба да се употреби најниската ефикасна доза (погледнете во точка 4.4 Аугментација на синдром на немирни нозе).

Распоред на дозирање за Опримеа		
Чекори на титрација	Еднаш дневно дозирање навечер (mg на база)	Еднаш дневно дозирање навечер (mg на сол)
1	0,088 ($\frac{1}{2}$ таблета од 0,18)	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35 ($\frac{1}{2}$ таблета од 0,7 или	0,50



	2 таблети од 0,18)	
4*	0,54 (3 таблети од 0,18)	0.75

* доколку е потребно

Одговорот на пациентот треба да се процени по 3 месечна терапија и треба да се преиспита потребата за продолжување со терапијата. Доколку терапијата се прекине во период од неколку дена, треба повторно да се започне од почеток со титрацијата како што е горе наведено.

Прекин на терапијата

Бидејќи дневната доза за терапија на синдромот на немирни нозе не надминува 0,54 mg од база (0,75 mg сол), лекот Опримеа може да се прекине без постепено намалување на дозата. Во една 26 неделна плацебо контролирана студија, повторното враќање на симптомите на синдромот на немирни нозе (влошување на сериозноста на симптомите во споредба со базната линија) беше забележано кај 10% од пациентите (14 од 135) по нагло прекинување на терапијата. Ова дејство беше слично со сите дози.

Ренално нарушување

Елиминацијата на прамипексол е зависна од реналната функција. Кај пациентите со креатинин клиренс над 20 mL/min нема потреба од намалување на дневната доза.

Употребата на прамипексол не е испитана кај пациенти кои се на дијализа, или кај пациенти со сериозни ренални нарушувања.

Хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со хепатална слабост, затоа што приближно 90% од абсорбираната активна супстанција се излачува преку бубрезите

Педијатриска популација

Не се препорачува употреба на лекот Опримеа кај деца и адолесценти под 18 годишна возраст поради недостаток на податоци за сигурност и ефикасност.

Турет Синдром

Педијатриска популација

Лекот Опримеа не се препорачува за употреба кај деца и адолесценти до 18 годишна возраст, поради тоа што кај оваа популација не е утврдена ефикасноста и безбедноста. Лекот Опримеа не треба да се користи кај деца и адолесценти со Турет Синдром, поради постоењето на поголем ризик отколку корист при ова нарушување (погледнете во точка 5.1).

Начин на употреба

Таблетите се наменети за перорална употреба и треба да се голтнат со вода. Таблетите можат да се земат со или без храна.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиенсите наведени во точка 6.1.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Кога лекот Опримеа им се препорачува на пациенти со Паркинсонова болест кои имаат ренално нарушување, се препорачува намалување на дозата во согласност со точка 4.2.

Халуцинации

Познато е дека халуцинациите може да се појават како несакано дејство при терапијата со допамински агонисти и леводопа. Пациентите треба да бидат информирани дека може да дојде до појава на халуцинации (главно визуелни).

Дискинезија

Кај напредната Паркинсонова болест, при комбинирана терапија со леводопа, за време на иницијалното титрирање на лекот Опримеа може да дојде до појава на дискинезија. Доколку се појави дискинезија, дозата на леводопа треба да се намали.

Дистонија

Аксијална дистонија која вклучува антеколис, камптокорнија и плеурототонус (Пиза синдром) повремено се пријавени кај пациенти со Паркинсонова болест после почетна доза или после зголемување на дозата на прамипексол. Иако дистонија може да биде симптом за Паркинсонова болест, симптомите кај овие пациенти се подобрија по намалување на дозата или по прекин на терапијата со прамипексол. Доколку настане дистонија, треба повторно да се разгледа режимот на дозирање со допаминергични лекови и да се земе во предвид прилагодување на дозата со прамипексол.

Епизоди на ненадејно заспивање и сомноленција

Прамипексол може да предизвика сомноленција и епизоди на ненадејно заспивање, особено кај пациентите со Паркинсонова болест. Помалку често биле забележани и случаи на ненадејно заспивање за време на дневните активности, понекогаш и без пациентот да биде свесен за тоа или да постојат предупредувачки знаци. Пациентите мораат да бидат информирани за ова и да бидат советувани да внимаваат при возење или ракување со машини за време на терапијата со лекот Опримеа. Пациентите кои почувствувале поспаност и/или епизоди на ненадејно заспивање не треба да возат или да ракуваат со машини. Покрај тоа, може да се земе во предвид намалување на дозата или прекин на терапијата. Поради можните адитивни дејства, потребна е претпазливост кога пациентите земаат други седативни лекови или алкохол во комбинација со прамипексол (погледнете во точките 4.5, 4.7 и 4.8).

Нарушувања на контролата на импулсите

Пациентите треба редовно да се следат поради можна појава на нарушувања на контролата на импулсите. Пациентите и негувателите треба да бидат свесни дека кај пациентите третирани со допамински агонисти вклучувајќи го и прамипексол, може да дојде до појава на бихевиорални симптоми (однесувања) поради нарушувањата на контролата на импулсите кои вклучуваат патолошко коцкање, зголемено либидо, хиперсексуалност, компулзивно трошење или купување, прејаднување и компулсивно јадење. Доколку се појават такви симптоми, треба да се земе во предвид намалување на дозата или постепен прекин на терапијата.

Манија и делириум

Пациентите треба редовно да се следат поради можна појава на манија и делириум. Пациентите и негувателите треба да бидат свесни дека кај пациентите третирани со прамипексол може да дојде до појава на манија и делириум. Доколку се појават такви симптоми, треба да се земе во предвид намалување на дозата или постепен прекин на терапијата.

Пациенти со психотични нарушувања

Пациентите со психотични нарушувања можат да бидат третирани со допамински агонисти само доколку потенцијалната корист од терапијата го надминува потенцијалниот ризик.

Треба да се избегнува истовремена администрација на антипсихотични лекови со прамипексол (погледнете во точка 4.5).

Офталмолошки преглед

Се препорачуваат офталмолошки прегледи на редовни интервали или доколку се појават нарушувања на видот.

Тешко кардиоваскуларно заболување

Во случај на тешко кардиоваскуларно заболување потребно е особено внимание. Се препорачува мерење на крвниот притисок, особено на почеток на терапијата, поради можниот



ризик од појава на постурална хипотензија поврзана со допаминергичната терапија.

Невролептичен малиген синдром

При нагло прекинување на допаминергичната терапија биле забележани симптоми на невролептичен малиген синдром (погледнете во точка 4.2).

Синдром на прекин на лекување со допамински агонисти

Синдром на прекин на лекувањето со допамински агонисти е пријавен при употреба на допамински агонисти, вклучително и со прамипексол (погледнете во точка 4.8). За да ја прекинете терапијата кај пациенти со Паркинсонова болест, прамипексолот треба постепено да се намалува (погледнете во точка 4.2). Ограничените податоци сугерираат дека пациентите со нарушена контрола на импулсите и оние кои примаат високи дневни дози и/или високи кумулативни дози на допамински агонисти може да имаат повисок ризик за развој на симптоми на синдром на прекин на лекувањето со допамински агонисти. Симптомите на прекин може да вклучат: апатија, вознемиреност, депресија, замор, потење и болка и немање одговор на терапијата со леводопа. Пред постепеното намалување на терапијата и прекин на терапијата со прамипексол, пациентите треба да бидат информирани за потенцијални симптоми на прекин на лекувањето. Пациентите треба внимателно да се следат за време намалувањето на терапијата и за време на прекин на терапијата. Во случај на сериозни и/или континуирани симптоми на прекин, може да се земе во предвид привремено повторно внесување на лекот прамипексол во најниски ефективни дози.

Аугментација на синдром на немирни нозе

Терапијата на синдром на немирни нозе со прамипексол може да доведе до појава на аугментација. Аугментацијата се однесува на порано започнување на симптомите навечер (или дури и попладне), засилување на симптомите и ширење на симптомите кон другите екстремитети. Ризикот за аугментација може да се зголеми со повисока доза. Пред терапијата, пациентите треба да се информираат дека аугментација може да настане и треба да се советуваат да го контактираат нивниот лекар доколку доживеат симптоми на аугментација. Доколку се сомневате на аугментација, треба да се смета на прилагодување на најниска ефикасна доза, или прекин на терапијата со прамипексол (see section 4.2 and 4.8).

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Врзување за плазматските протеини

Прамипексолот се врзува за плазматските протеини во многу низок степен (< 20%) и слабо се метаболизира кај луѓето. Поради тоа, не се очекува појава на интеракции со други лекови кои влијаат на врзувањето за плазматските протеини или елиминацијата преку метаболизирање. Поради тоа што антихолинергичните лекови се елиминираат главно преку метаболизирање, потенцијалот за интеракции е ограничен, иако не биле испитувани интеракциите со антихолинергичните. Не постојат фармакокинетски интеракции со селегилин и леводопа.

Инхибитори/компетитори на активниот ренален пат на елиминација

Циметидинот го намалува реналниот клиренс на прамипексол за приближно 34%, најверојатно преку инхибиција на катјонскиот секреторен транспортен систем во реналните тубули. Поради тоа, лековите кои се инхибитори на овој активен ренален пат на елиминација или пак се елиминираат преку овој пат, како што се циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, кинин и прокаинамид може да имаат интеракции со прамипексолот што резултира со намален клиренс на прамипексол. Поради тоа, кога овие лекови се даваат истовремено со лекот Опримеа треба да се земе во предвид намалување на дозата на прамипексол.

Комбинација со леводопа

Кога лекот Опримеа се дава во комбинација со леводопа, се препорачува да се намали дозата на леводопа и да се одржи константна дозата на другиот лек против Паркинсонова болест, додека се зголемува дозата на прамипексол.

Поради можноста за појава на несакани дејства, се советува претпазливост кога пациентите земаат други седирачки лекови или алкохол во комбинација со прамипексол (погледнете во точките 4.4, 4.7, и 4.8.).

Антипсихотични лекови

Ко-администрацијата на антипсихотични лекови со прамипексол треба да се избегнува (погледнете во точка 4.4.), на пример, кога можат да се очекуваат антагонистички дејства.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Дејството на лекот врз бременоста и лактацијата не било испитувано кај луѓето. Прамипексол не покажал тератогени дејства кај стаорци и зајаци, но покажал ембриотоксични дејства кај стаорци, при дози кои биле токсични за мајката (погледнете во точка 5.3). Лекот Опримеа не треба да се употребува за време на бременоста освен доколку тоа е навистина неопходно, т.е. ако потенцијалната корист го оправдува потенцијалниот ризик за фетусот.

Доење

Поради тоа што терапијата со прамипексол го инхибира лачењето на пролактин кај луѓето, се очекува инхибиција на лактацијата. Излучувањето на прамипексол во мајчиното млеко не било испитувано кај жените. Кај стаорци, концентрацијата на радиоактивноста поврзана со активната супстанција била повисока во млекото отколку во плазмата. Во отсуство на податоци за луѓето, лекот Опримеа не треба да се употребува за време на доењето. Сепак, доколку неговата употреба е неизбежна, доењето треба да се прекине.

Плодност

Не се спроведени студии за влијанието врз човековата плодност. Во студиите на животни, прамипексолот влијаел на сексуалните циклуси и на намалување на женскиот фертилитет, што може да се очекува за еден допамински агонист. Сепак, овие студии не укажуваат на директни или индиректни штетни дејства во однос на плодноста на мажите.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Лекот Опримеа може да има големо влијание врз способноста за возење и за ракување со машини.

Може да дојде до појава на халуцинации или поспаност.

Пациентите третирани со лекот Опримеа кај кои се појавува поспаност и/или епизоди на ненадејно заспивање мора да бидат советувани да избегнуваат возење или учество во активности при кои намалената будност може да предизвика ризик за сериозни повреди или смрт (на пример: ракување со машини) се додека не исчезнат овие повторливи епизоди и поспаноста (погледнете исто така во точките 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Несакани дејства

Врз основа на резултатите од плацебо-контролираните студии во кои биле вклучени вкупно 1,923 пациенти на терапија со прамипексол и 1,354 пациенти на терапија со плацебо, несаканите дејства биле забележани често и во двете групи. Кај 63% од пациентите третирани со прамипексол и кај 52% од пациентите плацебо третирани била забележана појава на најмалку едно несакано дејство.

Поголемиот дел од несаканите дејства вообичаено започнуваат на почетокот на терапијата и повеќето од нив исчезнуваат во текот на терапијата.



Во рамки на класата на системи на органи, несаканите дејства се наведени според честотата на појава (број на пациенти кои се очекува да доживеат реакција), со користење на следниве категории: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$); не познати (честотата не може да се утврди од достапните податоци)

Паркинсонова болест, најчести несакани дејства

Најчести несакани дејства ($>5\%$) забележани кај пациентите со Паркинсонова болест кои биле почести во групата третирана со прамипексол во споредба со групата третирана со плацебо се: гадење, дискинезија, хипотензија, вртоглавица, сомноленција, несоница, констипација, халуцинации, главоболка и замор. Инциденцата на сомноленцијата се зголемува при дози повисоки од 1,5 mg прамипексол во форма на сол, дневно (погледнете во точка 4.2). Почесто несакано дејство при комбинирана терапија со леводопа било дискинезија. Хипотензија може да се појави на почетокот на терапијата, особено ако прамипексол се титрира премногу брзо.

Табела 1: Паркинсонова болест

Класа на системи на органи	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)	Непознати
Инфекции и инфекции			пневмонија		
Ендокрини нарушувања			несоодветно лачење на антидиуретичен хормон ¹		
Психијатриски нарушувања		несоница, халуцинации, невообичаен и соничта, конфузија бихевиорални симптоми на нарушување на контролата со импулсите и компулсите	компулсивно купување, патолошко коцкање, немир, хиперсексуалност, делузии, нарушено либидо, парапоја, делириум, прекумерно јадење ¹ хиперфагија ¹	манија	
Нарушувања на нервниот систем	поспаност, зашеметеност, дискинезија	главоболка	нснадсјно заспивање, амнезија, хиперкинезија, синкопа		
Нарушувања на очите		нарушувања на видот, вклучувајќи диплопија, заматен вид, намалена острина на видот			



Кардијални нарушувања			срцева слабост ¹		
Васкуларни нарушувања		хипотензија			
Респираторни, торакални, и медијастинални нарушувања			диспнеја, икање		
Гастроинтестинални нарушувања	гадење	запек, повраќање			
Нарушувања на кожата и подкожното ткиво			хиперсензитивно ст, пруритус, исип		
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите				Спонтан а ерекција на penisот	
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		замор, периферен едем			синдром на повлекување на допамински те агонисти кој вклучува: апатија, анксиозност, депресија, замор, потење и болка.
Испитувања		намалена телесна тежина која вклучува намален апетит	зголемена телесна тежина		

¹ Ова несакано дејство е забележано во пост-маркетиншкото искуство. Со 95% сигурност, ова несакано дејство се појавува во категоријата на помалку чести несакани дејства или поретко. Прецизна проценка на фреквенцијата не е можна поради тоа што несаканото дејство не било регистрирано во базата на податоци на клиничкото испитување на 2,762 пациенти со Паркинсонова болест третирани со прамипексол.

Синдром на немирни нозе, најчести несакани дејства

Најчесто ($\geq 5\%$) пријавени несакани дејства на лекот кај пациенти со синдром на немирни нозе третирани со прамипексол биле гадење, главоболка, вртоглавица и замор. Гадењето и заморот биле почесто пријавени кај женските пациенти (20,8% и 10,5%, соодветно) во споредба со машките (6,7% и 7,3%, соодветно).

Табела 2: Синдром на немирни нозе



Класа на системи на органи	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	Ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$)	Непознати
Инфекции и инфестации			пневмонија ¹		
Ендокрини нарушувања			несоодветно лачење на антидиуретичен хормон ¹		
Психијатриски нарушувања		несоница, абнормални соништа	немир, конфузија, халуцинации, нарушено либидо, делузии ¹ , хиперфагија ¹ , параноја ¹ , манија ¹ , делириум ¹ , бихејвиорални симптоми на нарушувања на контролата на импулсите и компулсите ¹ (како што се: компулсивн окупување, патолошко коцкање, хиперсексуалност, прекумерно јадење)		
Нарушувања на нервниот систем	аугментација на синдром на немирни нозе	главоболка, зашеметеност, поспаност	ненадејно заспивање, синкопа, дискинезија, амнезија ¹ , хиперкинезија ¹		
Нарушувања на очите			нарушувања на видот кои вклучуваат намалена острина на видот, диплопија, заматен вид		
Кардијални нарушувања			срцева слабост ¹		
Васкуларни нарушувања			хипотензија		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			диспнеја, икање		
Гастроинтестинални нарушувања	гадење	запек, повраќање			
Нарушувања на			хиперсензитивност		

кожата и подкожното ткиво			т, пруритус, исип		
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите				Спонтана ерекција на пенисот	
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација		замор	периферен едем		синдром на прекин на лекување со допаминск и агонисти кој вклучува: апатија, анксиознос т, депресија, замор, потење и болка.
Испитувања			намалена телесна тежина која вклучува намален апетит, зголемена телесна тежина		

¹ Ова несакано дејство е забележано во пост-маркетиншкото искуство. Со 95% сигурност, ова несакано дејство се појавува во категоријата на помалку чести несакани дејства или поретко. Прецизна проценка на фреквенцијата не е можна поради тоа што несаканото дејство не било регистрирано во базата на податоци на клиничкото испитување на 1,395 пациенти со синдром на немирни нозе третирани со прамипексол.

Опис на избрани несакани дејства

Поспаност

Прамипексолот е често поврзан со појавата на поспаност, и е помалку често поврзан со појавата на прекумерната дневна поспаност и епизодите на ненадејно заспивање (погледнете во точка 4.4).

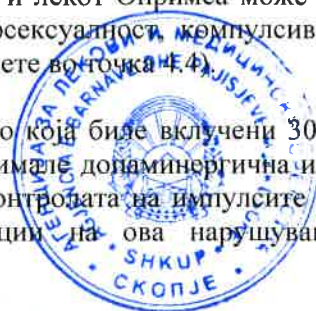
Нарушувања на либидото

Прамипексолот може помалку често да биде поврзан со нарушувања на либидото (зголемено или намалено).

Нарушувања на контрола на импулсите

Кај пациентите третирани со допамински агонисти вклучувајќи го и лекот Опримеа може да дојде до појава на патолошко коцкање, зголемено либидо, хиперсексуалност, компулсивно трошење или купување, прејаднување и компулсивно јадење (погледнете во точка 4.4).

Во една вкрстена, ретроспективна скрининг и контролна студија во која биле вклучени 3090 пациенти со Паркинсонова болест, 13,6% од сите пациенти кои примале допаминергична или не-допаминергична терапија имале симптоми на нарушување на контролата на импулсите во рамки на изминатите шест месеци. Забележаните манифестации на ова нарушување



вклучуваат: патолошко коцкање, компулсивно купување, прејадување и компулсивно сексуално однесување (хиперсексуалност). Можните независни ризик фактори за појавата на нарушувања на контролата на импулсите вклучуваат терапија со допаминергични лекови и повисоки дози на допаминергични лекови, помлада возраст (≤ 65 години), немањето на брачен партнер и лично пријавена историја на коцкање во рамки на семејството.

Синдром на прекин на лекување со допамински агонисти Не-моторни несакани дејства можат да настанат кога постепено се намалува дозата или се прекинува терапијата со допамински агонисти вклучувајќи го и прамипексолот. Симптомите вклучуваат: апатија, анксиозност, депресија, замор, потење и болка (погледнете во точка 4.4).

Срцева слабост

Во клиничките испитувања и пост-маркетиншкото искуство кај пациентите третирани со прамипексол била забележана појава на срцева слабост. Во една фармакоепидемиолошка студија прамипексол бил поврзан со зголемен ризик од појава на срцева слабост во споредба со терапијата без прамипексол (забележана стапка на ризик 1,86; 95% CI, 1,21-2,85).

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Не постојат клинички искуства со големо предозирање. Очекуваните несакани дејства треба бидат поврзани со фармакодинамскиот профил на допаминските агонисти, вклучувајќи гадење, повраќање, хиперкинезија, халуцинации, агитација и хипотензија. Не постои познат антидот за предозирање со допаминските агонисти. Доколку се присутни знаци на стимулација на централниот нервен систем, може да се индицира некој невroleптик. Третманот на предозирањето може да вклучи општи супортивни мерки, заедно со гастрична лаважа, администрација на интравенски течности, активен јаглен и следење со помош на електрокардиограм.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: лекови против Паркинсонова болест, допамински агонисти, АТС код: N04BC05.

Механизам на дејство

Прамипексол е допамински агонист кој со висока селективност и специфичност се врзува за D₂ подфамилијата на допамински рецептори, во рамки на кои има поголем афинитет кон D₃ рецепторите и има целосно интринзично дејство.

Прамипексол ги ублажува моторните дефицити при Паркинсоновата болест преку стимулација на допаминските рецептори во стриатумот. Студиите на животни покажаа дека прамипексол ја инхибира синтеза, ослободувањето и претворањето на допаминот.

Механизмот на дејство на прамипексолот како терапија за синдром на немирни нозе е непознат. Неврофармаколошките докази укажуваат на примарна инволвираност на



допаминергичниот систем.

Фармакодинамски дејства

Кај волонтери било забележано дозно зависно намалување на пролактинот.

Клиничка ефикасност и безбедност при Паркинсонова болест

Кај пациентите прамипексол ги ублажува знаците и симптомите на идиопатска Паркинсонова болест. Во плацебо-контролираните клинички испитувања биле вклучени околу 1.800 пациенти од I - IV Hoehn и Yahr стадиум. Од нив, околу 1.000 биле во понапреднати стадиуми, примале комбинирана терапија со леводопа и страдале од моторни компликации.

При рана и напредната Паркинсонова болест, ефикасноста на прамипексол за време на контролираните клинички студии била одржана приближно 6 месеци. За време на отворените продолжувања на студиите кои траеле повеќе од три години не биле забележани знаци на намалување на ефикасноста.

Во една контролирана двојно слепа студија со траење од две години, иницијалната терапија со прамипексол значително го одложила почетокот на појавата на моторните компликации и го намалила нивното појавување во споредба со иницијална терапија со леводопа. Оваа способност на прамипексол да ги одложи моторните компликации треба да се балансира со поголемо подобрување на моторната функција при терапијата со леводопа (мерено преку средната промена на UPDRS-резултатот). Вкупната инциденца на халуцинации и сомноленција била генерално повисока во фазата на зголемување на дозата кај групата третирана со прамипексол. Сепак, немало значајна разлика во фазата на одржување. Овие факти треба да се земат во предвид кога се иницира терапија со прамипексол кај пациенти со Паркинсонова болест.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја поништи обврската за поднесување на резултатите од студиите со прамипексол кај сите подгрупи на педијатриска популација при Паркинсонова болест (погледнете во точка 4.2 за информации за употребата кај деца).

Клиничка ефикасност и безбедност при синдром на немирни нозе

Ефикасноста на прамипексол беше евалуирана во 4 плацебо контролирани клинички студии на приближно 1,000 пациенти со умерена до многу сериозна идиопатска форма на синдром на немирни нозе.

Средната промена од базната линија во скалата за проценка на синдромот на немирни нозе (Restless Legs Syndrome Rating Scale (IRLS)) и во Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I) беа примарни мерки за исход на ефикасноста. За двете примарни крајни точки беа забележани статистички сигнификантни разлики за групите на прамипексол во дози од 0,25 mg, 0,5 mg и 0,75 mg прамипексол сол во споредба со плацебо. По 12 недели терапија вредностите на базната линија за IRLS се подобрија од 23,5 до 14,1 поени за плацебо и од 23,4 до 9,4 поени за прамипексол (комбинирани дози). Прилагодената средна разлика беше -4,3 поени (CI 95% -6,4; -2,1 поени, p-вредност <0,0001). CGI-I стапките на одговор (подобри, многу подобри) беа 51,2% и 72,0% за плацебо и прамипексол, соодветно (разлика 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, p<0,0005). Ефикасноста беше забележана со 0,088 mg база (0,125 mg сол) дневно по првата недела од терапијата.

Во плацебо контролирана студија на полисомнографија во период од 3 недели, прамипексолот сигнификантно го намали бројот на периодични движења на екстремитетите во периодот во кревет.

Долготрајната ефикасност беше евалуирана во плацебо контролирана клиничка студија. По 26 недели терапија, имаше прилагодување на средната редукција на вкупниот резултат во IRLS од



13,7 и 11,1 поени во групите со прамипексол и плацебо, соодветно, со статистички сигнификантна ($p = 0,008$) средна тераписка разлика од -2.6. стапка на одговор според CGI-I (подобро, многу подобро) беше 50,3% (80/159) и 68,5% (111/162) за плацебо и прамипексол, соодветно ($p = 0,001$), бројот на пациенти потребен за лекување со цел да се спречи еден несакан исход е 6 (NNT) (95%CI: 3.5, 13.4).

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови ја одложи обврската да се достават резултатите од студиите со прамипексол во една или повеќе групи на педијатриска популација со синдром на немирни нозе (погледнете во точка 4.2 за информации за педијатриска популација).¹

Клиничка ефикасност и безбедност при Турет Синдром

Ефикасноста на прамипексол (0,0625- 0,5 mg/ден) кај педијатриски пациенти на возраст од 6 до 17 години, со Турет Синдром била оценувана во една 6-неделна, двојно слепа, рандомизирана, плацебо-контролирана студија со променлива доза. Биле рандомизирани вкупно 63 пациенти (43 на прамипексол, 20 на плацебо). Примарната цел била промената од основната линија на Вкупниот Тик Резултат (Total Tic Score - TTS) на Глобалната Скала на Сериозност на Тикови на Јејл (Yale Global Tic Severity Scale - YGTSS). Не била забележана разлика за прамипексол во споредба со плацебо ниту во примарната цел, ниту во која било друга од секундарните цели на одредување на ефикасноста, вклучувајќи во и вкупниот резултат на YGTSS, Глобалниот впечаток на пациентот за подобрување (PGI-I), Глобалниот клинички впечаток за подобрување (CGI-I), или Глобалниот клинички впечаток за тежината на болеста (CGI-S). Несаканите дејства кои се појавиле кај најмалку 5% од пациентите во групата третирана со прамипексол и биле почести кај пациентите третирани со прамипексол отколку кај пациентите кои примале плацебо биле: главоболка (27,9%, плацебо 25,0%), сомноленција (7,0%, плацебо 5,0%), гадење (18,6%, плацебо 10,0%), повраќање (11,6%, плацебо 0,0%), горна абдоминална болка (7,0%, плацебо 5,0%), ортостатска хипотензија (9,3%, плацебо 5,0%), миалгија (9,3%, плацебо 5,0%), нарушено спиење (7,0%, плацебо 0,0%), диспнеа (7,0%, плацебо 0,0%) и инфекции на горниот респираторен тракт (7,0%, плацебо 5,0%). Други значајни негативни дејства кои довеле до прекин на студијата со лекот кај пациентите кои примале прамипексол биле состојба на конфузија, нарушување на говорот и влошена состојба (погледнете во точка 4.2).

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Прамипексолот брзо и целосно се апсорбира по перорална администрација. Апсолутната биорасположивост е повисока од 90% и максималните плазматски концентрации се достигнуваат во рок од 1 до 3 часа. Истовремената администрација со храна не го намалува степенот на апсорпција на прамипексол, само ја намалува стапката на апсорпција. Прамипексолот има линеарна кинетика и мала варијација во рамки на плазматските нивоа на различни пациенти.

Дистрибуција

Кај луѓето, врзувањето за плазматските протеини на прамипексол е многу ниско (< 20%), а волуменот на дистрибуција е голем (400 L). Кај стаорци биле забележани високи концентрации во мозочното ткиво (приближно 8 пати повисоки во споредба со концентрациите во плазмата).

Метаболизам

Прамипексолот кај луѓето се метаболизира само во мала мера.

Елиминација

Главен пат на елиминација е ренална екскреција на непроменет прамипексол. Приближно 90% од ¹⁴C-обележаната доза се елиминира преку бубрезите, додека помалку од 2% е пронајдена во фецесот. Вкупниот клиренс на прамипексолот изнесува приближно 500 mL/min, а реналниот клиренс е околу 400 mL/min. Полуживотот на елиминација ($t_{1/2}$) варира од 8 часа кај помладите



до 12 часа кај повозрасните.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите за токсичност на повторена доза покажаа дека прамипексолот поседува функционални дејства, главно вклучувајќи го ЦНС и женскиот репродуктивен систем, и тие веројатно се должат на пресилното фармакодинамско дејство на прамипексол.

Кај малите видови прасиња биле забележани намалувања на дијастолниот и систолниот притисок и забавен срцев ритам, а кај мајмуните тенденција за хипотензивно дејство.

Потенцијалното дејство на прамипексолот на репродуктивната функција било испитувано кај стаорци и зајаци. Прамипексолот не е тератоген кај стаорци и зајаци, но е ембриотоксичен кај стаорци, даден во дози кои се токсични за мајката. Поради изборот на животински видови и испитувањето на ограничени параметри, несаканите дејства на прамипексол врз бременоста и машката плодност не се целосно утврдени.

Кај стаорци бил забележан одложен сексуален развој (на пример: сепарација на заштитните генитални обвивки и вагинално отворање). Значењето за луѓето не е познато.

Прамипексолот не поседува генотоксични дејства. Во една студија за испитување на карциногеност, машките стаорци развиле хиперплазија на Leydig-ови клетки и аденоми, која појава е објаснета како последица на инхибирачкото дејство на прамипексолот врз пролактинот. Овој наод не е клинички значаен за луѓето. Истата студија исто така покажа дека во дози од 2 mg/kg (од солта) и повисоки, прамипексол бил асоциран со појава на ретинална дегенерација кај албино стаорци. Последниот наод не бил забележан ниту при студијата за карциногеност кај пигментирани стаорци, ниту при 2-годишната студија за карциногеност кај албино глувци, ниту кај другите испитувани видови.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

манитол
пченкарен скроб
прежелатинизиран пченкарен скроб
повидон K25
колоидна анхидрозна силика
магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

2 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.

6.5 Пакување



Блистер пакување : 30 таблети во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови за уништување.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се уништи во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Опримеа таблети 0,18 mg

30 таблети: 11-6466/6

Опримеа таблети 0,7 mg

30 таблети: 11-6467/2

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на прво решение: 30.06.2009

Датум на последна обнова: 29.08.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

02/2025

