

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Оргутеа – Опримеа 0,375 mg таблети со продолжено ослободување
Оргутеа – Опримеа 0,75 mg таблети со продолжено ослободување
Оргутеа – Опримеа 1,5 mg таблети со продолжено ослободување
Оргутеа – Опримеа 2,25 mg таблети со продолжено ослободување
Оргутеа – Опримеа 3 mg таблети со продолжено ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета со продолжено ослободување од 0,375 mg содржи 0,375 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (еквивалентен на 0,26 mg прамипексол).
Секоја таблета со продолжено ослободување од 0,75 mg содржи 0,75 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (еквивалентен на 0,52 mg прамипексол).
Секоја таблета со продолжено ослободување од 1,5 mg содржи 1,5 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (еквивалентен на 1,05 mg прамипексол).
Секоја таблета со продолжено ослободување од 2,25 mg содржи 2,25 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (во облик на 1,57 mg прамипексол).
Секоја таблета со продолжено ослободување од 3 mg содржи 3 mg прамипексол дихидрохлорид монохидрат (еквивалентен на 2,1 mg прамипексол).

Забелешка:

Дозите на прамипексол објавени во литературата се однесуваат на формата на сол. Затоа, дозите ќе бидат изразени и во облик на сол и во облик на база (во загради).

За целосна листа на еципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета со продолжено ослободување.

Таблетите со продолжено ослободување од 0,375 mg се бели или приближно бели, округли (дијаметар 10 mm), слабо биконвексни таблети со втиснат знак P1 на едната страна, со заоблени краеве и можни точки.

Таблетите со продолжено ослободување од 0,75 mg се бели или приближно бели, округли (дијаметар 10 mm), слабо биконвексни таблети со втиснат знак P2 на едната страна, со заоблени краеве и можни точки.

Таблетите со продолжено ослободување од 1, 5 mg се бели или приближно бели, округли (дијаметар 10 mm), слабо биконвексни таблети со втиснат знак P3 на едната страна, со заоблени краеве и можни точки.

Таблетите со продолжено ослободување од 2,25 mg се бели или приближно бели, округли (дијаметар 10 mm), слабо биконвексни таблети со втиснат знак P12 на едната страна, со заоблени краеве и можни точки.

Таблетите со продолжено ослободување од 3 mg се бели или приближно бели, округли (дијаметар 10 mm), слабо биконвексни таблети со втиснат знак P4 на едната страна, со заоблени краеве и можни точки.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ



4.1 Терапевтски индикации

Опримеа се употребува за терапија на знаци и симптоми на идиопатска Паркинсонова болест кај возрасни, сама (без леводопа) или во комбинација со леводопа, односно во текот на болеста до крајните стадиуми кога ќе се изгуби дејството на леводопа или таа ќе стане непостојна и ќе настанат флукуации во терапиското дејство (крај на дозата или "on off" флукуации).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Опримеа таблетите со продолжено ослободување се перорална формулација на прамипексол која се употребува еднаш дневно.

Почетна терапија

Дозата треба постепено да се зголемува, од почетна доза од 0,375 mg од солта 0,26 mg (0,26 mg од базата) дневно и потоа да се зголемува на секои 5 - 7 дена. Доколку кај пациентите не се појават нетолерабилни несакани дејства, дозата се титрира се додека не се постигне максимално тераписко дејство .

Шема на зголемување на дозата на Опримеа таблетите со продолжено ослободување		
Недела	Дневна доза (mg база)	Дневна доза (mg сол)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Доколку е потребно понатамошно зголемување на дозата, дневната доза треба да се зголемува за 0,75 mg сол (0,52 mg база) на неделни интервали до максимална доза од 4,5 mg од солта (3,15 mg од базата) дневно. Сепак, треба да се забележи дека инциденцата на поспаност се зголемува при дози повисоки од 1,5 mg од солта (1,05 mg од базата) дневно (погледнете во точка 4.8).

Пациентите кои се на терапија со Опримеа таблети можат веднаш да преминат на Опримеа таблети со продолжено ослободување со истата дневна доза. По преминувањето на Опримеа таблетите со продолжено ослободување, дозата може да се прилагоди во зависност од терапискиот одговор на пациентот (погледнете во точка 5.1).

Терапија на одржување

Индивидуалната доза на прамипексолот треба да биде во опсег од 0,375 mg од солта (0,26 mg од базата) до максимално 4,5 mg од солта (3,15 mg од базата) дневно. При зголемувањето на дозата во пивот студиите, ефикасноста беше забележана почнувајќи од дневната доза од 1, 5 mg од солта (1,05 mg од базата). Понатамошни прилагодувања на дозата треба да се направат врз основа на клиничкиот одговор и појавата на несакани дејства. Во клиничките испитувања, приближно 5% од пациентите беа третирали со дози помали од 1, 5 mg од солта (1,05 mg база). При напредна Паркинсонова болест, дозите на прамипексолот повисоки од 1,5 mg од солта (1,05 mg база) дневно можат да бидат корисни кај пациентите кај кои се планира намалување на терапијата со леводопа. Намалување на дозата на леводопа се препорачува и за време на зголемувањето на дозата и за време на терапијата на одржување со Опримеа, во зависност од реакциите кај секој пациент поединечно (погледнете во точка 4.5).

Пропуштена доза

Кога ќе се пропушти доза, Опримеа таблетите со продолжено ослободување треба да се земат во текот на 12 часа од вообичаеното време. Доколку поминат 12 часа, пропуштената доза треба да се прескокне и следната доза да се земе наредниот ден во вообичаеното време.

Прекин на терапијата



0,75 mg солта (0,52 mg од базата) дневно се додека дневната доза не се намали до 0,75 mg од солта (0,52 mg од базата). Потоа, дозата треба да се намалува за 0,375 mg од солта (0,26 mg од базата) дневно (погледнете во точка 4.4).

Пациенти со ренални нарушувања

Елиминацијата на прамипексолот зависи од реналната функција. Се препорачува следниот распоред за дозирање:

Кај пациентите со креатинин клиренс над 50 ml/min, нема потреба од намалување на дневната доза или честотата на дозирање.

Кај пациентите со креатинин клиренс помеѓу 30 и 50 ml/min, терапијата треба да се започне со доза од 0,375 mg од Опримеа таблетите со продолжено ослободување на секој втор ден. Пред зголемување на дозирањето на еднаш дневно по една недела, потребна е претпазливост и внимателна проценка на терапискиот одговор и толерабилноста. Доколку е неопходно понатамошно зголемување на дозата, дозите треба да се зголемуваат за 0,375 mg од солта (0,26 mg од базата на неделни интервали до максимална доза од 2,25 mg од солта (1,57 mg база) дневно.

Не се препорачува терапија со Опримеа таблетите со продолжено ослободување кај пациентите со креатинин клиренс под 30 ml/min, затоа што не се достапни податоци за оваа популација на пациенти. Треба да се земе во предвид употреба на Опримеа таблети.

Доколку реналната функција опадне за време на терапијата на одржување, треба да се применат горенаведените препораки.

Пациенти со хепатални нарушувања

Прилагодување на дозирањето кај пациентите со хепатална слабост веројатно не е потребно, затоа што приближно 90% од апсорбираната активна супстанција се излачува преку бубрезите. Сепак, не е испитувано можното влијание на хепаталната инсуфициенција врз фармакокинетиката на Опримеа.

Педијатриска популација

Не е утврдена безбедноста и ефикасноста на Опримеа кај деца до 18 години. Употребата на Опримеа таблетите со продолжено ослободување при Паркинсонова болест кај педијатриската популација не е соодветна.

Начин на администрација

Таблетите треба да се голтаат цели со вода и не смеат да се цвакаат, делат или дробат. Таблетите може да се земаат независно од храната и тоа секој ден во приближно истото време.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од екципиентите наведени во точката 6.1.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

При препишување на Опримеа на пациент со Паркинсонова болест со ренално нарушување, се препорачува намалена доза во согласност со точка 4.2.

Халуцинации

Халуцинациите се познати како несакано дејство од терапијата со допамински агонисти и леводопа. Пациентите треба да се информираат дека може да дојде до појава на халуцинации (претежно визуелни).

Дискинезија



При напредна Паркинсонова болест, во комбинирана терапија со леводопа, за време на почетната титрација на Опримеа може да дојде до дискинезија. Во таков случај, 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 по започнување на терапијата или по постепено зголемување на дозата на прамипексол. Иако дистонијата може да биде симптом на Паркинсонова болест, симптомите кај овие пациенти се подобруваат по намалување на дозата или по прекин на терапијата со прамипексол. Доколку настане дистонија, треба повторно да се разгледа допаминергичниот тераписки режим и треба да се смета на прилагодување на дозата на прамипексол.

Ненадејно заспивање и поспаност

Прамипексолот беше поврзан со појава на поспаност и епизоди на ненадејно заспивање, особено кај пациентите со Паркинсонова болест. Помалку често, беше забележано ненадејно заспивање за време на дневните активности, во некои случаи и без свесност за тоа или знаци на предупредување. Пациентите треба да бидат информирани за ова и да се советуваат да внимаваат при возење или ракување со машини за време на терапијата со Опримеа. Пациентите кои почувствувале поспаност и/или епизода на ненадејно заспивање, мора да се воздржат од возење или ракување со машини. Исто така, може да се земе во предвид намалување на дозата или прекин на терапијата. Поради можноста за адитивен ефект на несаканите дејства, се препорачува претпазливост кога пациентите земаат други седативи или алкохол во комбинација со прамипексол (погледнете во точките 4.5, 4.7 и точка 4.8).

Нарушувања на контролата на импулси

Потребно е редовно следење на пациентите заради појава на нарушувања на контролата на импулси. Пациентите и лицата кои се грижат за нив треба да бидат запознаени дека кај пациентите кои се на терапија со допамински агонисти, вклучувајќи ја и Опримеа, може да се појават бихејвиорални симптоми на нарушувања на контролата на импулси кои вклучуваат патолошко коцкање, зголемено либидо, хиперсексуалност, компулсивно трошење или купување, неконтролирано и компулсивно јадење. Доколку се развијат вакви симптоми, потребно е да се земе во предвид намалување на дозата или постепен прекин на терапијата.

Манија и делириум

Пациентите треба редовно да се следат за развој на манија и делириум. Пациентите и негувателите треба да бидат свесни дека манијата и делириумот можат да настанат кај пациенти кои се лекуваат со прамипексол. Намалување на дозата/постепено прекинување со терапијата треба да се земат во обзир доколку настанат вакви симптоми.

Пациенти со психотични нарушувања

Пациентите со психотични нарушувања треба да бидат третирани со допамински агонисти само кога можната корист од терапијата ги надминува ризиците. Треба да се одбегнува истовремена администрација на антипсихотик со прамипексол (погледнете во точка 4.5).

Офталмолошко следење

Се препорачува редовно офталмолошко следење или доколку се појават абнормалности на видот.

Тешки кардиоваскуларни болести

Потребна е претпазливост при тешки кардиоваскуларни болести. Поради општиот ризик за постурална хипотензија асоцирана со допаминергичната терапија, се препорачува следење на крвниот притисок особено на почетокот на терапијата.

Невролептичен малиген синдром

При нагло прекинување на допаминергичната терапија, беа забележани симптоми кои укажуваат на невролептичен малиген синдром (погледнете во точка 4.2).



Синдром на повлекување на допамински агонисти

За да се прекине терапијата кај пациенти со Паркинсонова болест, прамипексолот треба постепено да се намалува (погледнете во точка 4.2). Не-моторни несакани дејства можат да настанат кога постепено се намалува дозата или постепено се прекинува терапијата со допаминските агонисти кои вклучуваат и прамипексол. Симптомите вклучуваат апатија, анксиозност, депресија, замор, потење и болка која може да биде силна. Пациентите треба да бидат информирани за ова пред да ја прекинат терапијата со допаминскиот агонист, и потоа редовно да се следат. Во случај на симптоми кои долго траат, може да има потреба привремено да се зголеми дозата на прамипексол (погледнете во точка 4.8).

Остатоци во столицата

Некои пациенти пријавиле остатоци од таблетите во столицата кои може да изгледаат како цели таблети. Примеа со продолжено ослободување. Доколку пациентите приметат вакво нешто, лекарот треба да го реевалуира терапевтскиот одговор.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Врзување со плазма протеините

Прамипексолот многу малку се врзува со плазма протеините (< 20%), а кај мажите е забележана мала биотрансформација. Затоа, не се веројатни интеракции со други лекови кои влијаат врз врзувањето со плазма протеините или елиминацијата преку биотрансформација. Антихолинергичите претежно се елиминираат преку биотрансформација, затоа ограничена е можноста за интеракција, иако интеракцијата со антихолинергичи не беше испитувана. Нема фармакокинетска интеракција со селегилин и леводопа.

Инхибитори/компетитори на активниот пат на елиминација преку бубрезите

Циметидинот го намалува реналниот клиренс на прамипексолот за приближно 34%, веројатно по пат на инхибиција на катјонскиот секреторен транспортен систем на реналните тубули. Затоа, лековите кои се инхибитори на овој активен пат на елиминација преку бубрезите или се елиминираат преку него, како што се циметидин, амантадин, мексилетин, зидовудин, цисплатин, кинин и прокаинамид, и можат да имаат интеракции со прамипексолот што води до намалување на клиренсот на прамипексол. Треба да се земе во предвид намалување на дозата на прамипексолот кога овие лекови се администрираат заедно со Примеа.

Комбинација со леводопа

Кога Примеата се дава во комбинација со леводопа, се препорачува намалување на дозата на леводопа, а дозата на другите антипаркинсонски останува иста додека се зголемува дозата на Примеа.

Поради можните адитивни дејства, потребна е претпазливост кога пациентите земаат други седативи или алкохол во комбинација со прамипексол (погледнете во точките 4.4, 4.7 и 4.8).

Антипсихотици

Треба да се одбегнува истовремена администрација на антипсихотици со прамипексол (погледнете во точка 4.4), на пример, кога може да се очекуваат антагонистички дејства.

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Не беше испитувано дејството врз бременоста и доењето кај луѓето. Прамипексолот немаше тератогено дејство кај стаорците и зајациите, но беше ембриотоксичен кај стаорците во дози токсични за мајката (погледнете во точка 5.3). Не се препорачува употреба на Примеа за време на бременоста освен кога е навистина неопходно, односно кога можноста корист од терапијата го оправдува ризикот за фетусот.



Доење

Терапијата со прамипексол ја инхибира секрецијата на пролактин кај луѓето, затоа се очекува инхибиција на лактацијата. Не беше испитувано излучувањето на прамипексол во мајчиното млеко кај луѓето. Кај стаорците, концентрацијата на радиоактивноста поврзана со активната супстанција беше повисока во млекото отколку во плазмата.

Во отсуство на податоци за луѓето, не се препорачува употреба на Опримеа за време на доење. Сепак, доколку употребата не може да се одбегне, треба да се прекине доењето.

Плодност

Не беа спроведени студии за испитување на влијанието врз плодноста кај луѓето. При студиите кај животни, беше утврдено дека прамипексолот има влијание врз репродуктивните циклуси и ја намалува плодноста кај женките, како што е очекувано за еден допамински агонист. Сепак, овие студии не укажуваат на постоење на директни или индиректни штетни дејства во однос на машката плодност.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Опримеа може да има големо влијание врз способноста за возење или за ракување со машини. Можат да се појават халуцинации или поспаност.

Пациентите третирани со Опримеа кај кои е забележана поспаност и/или епизоди на ненадејно заспивање, мора да бидат информирани дека треба да се воздржат од возење или вршење на активности при кои нарушената реактивност може за нив или за другите да претставува ризик за повреда или смрт (на пример, ракување со машини) се додека овие епизоди на заспивање и поспаноста не се повлечат (погледнете и во точките 4.4, 4.5 и 4.8).

4.8 Несакани дејства

абнормални соништа, амнезија, бихејвиорални симптоми на нарушувања на контролата на импулси и компулсивни состојби, хиперсексуалност, конфузија, констипација, делузии, зашеметеност, дискинезија, халуцинации, главоболка, икање, хиперкинезија, хипотензија, гадење, параноја, периферен едем, пневмонија, исип поспаност, повраќање.

Врз основа на анализите од збирните плацебо контролирани испитувања во кои беа вклучени вкупно 1,778 пациенти со Паркинсонова болест на прамипексол и 1,297 пациенти на плацебо, несакани дејства често беа забележани во двете групи. Кај 67% од пациентите на прамипексол и кај 54% од пациентите на плацебо беше забележано најмалку едно несакано дејство.

Повеќето несакани дејства вообичаено започнуваат на почетокот на терапијата и исчезнуваат дури и при продолжување на терапијата.

Во рамките на групите на органски системи, несаканите дејства се наведени по честота (број на пациенти кај кои се очекува појава на несаканото дејство), со употреба на следните 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 ($< 1/10.000$) непознати (честотата не може да се одреди од достапните податоци).

Најчести ($\geq 5\%$) несакани дејства кај пациентите со Паркинсонова болест забележани почесто при третманот со прамипексол во споредба со плацебо беа гадење, дискинезија, хипотензија, зашеметеност, поспаност, несоница, констипација, халуцинации, главоболка и замор. Инциденцата за поспаност е зголемена при дози повисоки од 1,5 mg прамипексол сол дневно (погледнете во точка 4.2). Почесто несакано дејство во комбинација со леводопа беше дискинезија. Хипотензијата може да се појави на почеток на терапијата, особено ако прамипексолот премногу брзо се титрира.

Систем на органи	Несакани дејства	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
	Многу				



	чести (≥1/10)			<1/1,000)	
Инфекции и инфестации			пневмонија		
Ендокрини нарушувања			несоодветно лачење на антидиуретичен хормон ¹		
Психијатриски нарушувања		инсомниа халуцинации невообичаен и соништа конфузија бихејвиорални симптоми на нарушување на контролата на импулси и компусии	неконтролирано јадење ¹ компулсивно купување хиперфагија ¹ нарушено либидопатолошко коцкање немир хиперсексуалност делузии нарушено либидо параноја делириум неконтролирано јадење ¹ хиперфагија ¹	манија	
Нарушувања на нервниот систем	поспаност зашеметеност дискинезија	главоболка	амнезија, хиперкинезија, ненадејно заспивање амнезија хиперкинезија синкопа		
Нарушувања со очите		визуелно нарушување кое вклучува диплопија заматен вид Намалена визуелна острина			
Кардијални нарушувања			срцева слабост ¹		
Васкуларни нарушувања		хипотензија			
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			диспнеа икање		
Гастроинтестинални нарушувања	гадење	запек повраќање			
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво			хиперсензитивност чешање исип		
Општи нарушувања и состојби на местото на		замор периферен едем			синдром на повлекување на допамински



администрација					те агонисти кој вклучува апатија, анксиозност, депресија, замор, потење, и болка.
Испитувања		намалена телесна тежина што вклучува и намален апетит	зголемена телесна тежина		

Ова несакано дејство беше забележано при пост-маркетиншкото искуство. Со сигурност од 95%, категоријата на честота не е поголема од помалку чести, но може да биде и помала. Не е можна прецизна проценка на честотата затоа што несаканото дејство не е забележано во базата на податоци од клиничките испитувања на 2,762 пациенти со Паркинсонова болест третирани со прамипексол.

Опис на одредени несакани дејства

Поспаност

Прамипексолот често беше поврзуван со поспаност и помалку често со прекумерна дневна поспаност и епизоди на ненадејно заспивање (погледнете и во точка 4.4).

Нарушувања на либидото

Помалку често, прамипексолот може да биде поврзан со нарушувања на либидото (зголемено или намалено).

Нарушувања на контролата на импулси

Кај пациентите третирани со допамински агонисти, вклучувајќи ја и Опримеата, може да се јави патолошко коцкање, зголемено либидо, хиперсексуалност, компулсивно трошење или купување, неконтролирано и компулсивно јадење (погледнете во 4.4).

При една cross-sectional, ретроспективна скрининг студија на контрола на случаи во која беа вклучени 3,090 пациенти со Паркинсонова болест, 13,6% од сите пациенти кои примаа допаминергичен или недопаминергичен третман имаа симптоми на нарушување на контролата на импулси за време на изминатите шест месеци. Забележани беа манифестации како: патолошко коцкање, компулсивно купување, неконтролирано јадење и компулсивно сексуално однесување (хиперсексуалност). Во можни независни ризик фактори за нарушувањата на контролата на импулси спаѓаат допаминергичните третмани и повисоки дози на допаминергична терапија, помлада возраст (≤ 65 години), луѓе кои живеат сами и пациенти кои сами пријавиле фамилијарна историја на коцкарско однесување.

Синдром на повлекување на допаминските агонисти

Не-моторни несакани дејства можат да настанат кога се постепено се намалува дозата или кога се прекинува допаминските агонисти кои вклучуваат прамипексол. Симптомите вклучуваат апатија, анксиозност, депресија, замор, потење и болка (погледнете во точка 4.4).

Срцева слабост

При клиничките студии и од пост-маркетиншкото искуство, кај пациентите со прамипексол беше забележана срцева слабост. При една фармакоепидемиолошка студија употребата на прамипексол беше поврзана со зголемување на ризикот за срцева слабост во споредба со тоа кога не се употребува прамипексол (однос на ризик 1,86; 95% CI, 1,21-2,85).



Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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

Симптоми

Нема клиничко искуство при предозирања со големи дози. Очекувани несакани дејства се оние поврзани со фармакодинамскиот профил на допаминскиот агонист, вклучувајќи: гадење, повраќање, хиперкинезија, халуцинации, агитација и хипотензија.

Третман

Не постои утврден антидот за предозирање со допамински агонист. Доколку се присутни знаци на стимулација на централниот нервен систем, може да се употреби невролептик. Третманот на предозирање може да вклучи општи супортивни мерки заедно со гастрична лаважа, интравенски течности, администрација на активен јаглен и следење на електрокардиограмот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Антипаркинсонични, допамински агонисти, АТС код: N04BC05.

Механизам на дејство

Прамипексолот претставува допамински агонист кој се врзува со висока селективност и специфичност за D2 подфамилијата на допаминските рецептори од кои што поголем афинитет има за D3 рецепторите и има целосно интринзично дејство.

Прамипексолот ги олеснува паркинсоничните моторни недостатоци преку стимулација на допаминските рецептори во стриатумот. Студиите кај животни покажаа дека прамипексолот ја инхибира синтезата, ослободувањето и прометот на допамин.

Фармакодинамски дејства

Кај луѓе волонтери, беше забележано дозно зависно намалување на нивото на пролактин. Во клиничка студија со здрави волонтери, каде прамипексол таблетите со продолжено ослободување беа титрирани побрзо од препорачаното (на секои 3 дена) до 4,5 mg прамипексол сол(3,15 mg база) дневно, беше забележано зголемување на крвниот притисок и срцевиот ритам. Вакво дејство не беше забележано кај студиите на пациенти.

Клиничка ефикасност и безбедност кај Паркинсонова болест

Прамипексолот ги олеснува знаците и симптомите на идиопатска Паркинсонова болест кај пациентите. Плацебо контролираните клинички студии вклучија приближно 1,800 пациенти од Hoehn и Yahr стадиуми I – V третирани со прамипексол. Од нив, приближно 1,000 беа во напредни стадиуми, примаа истовремена терапија со леводопа и имаа компликации на моторните функции.

При рана и напредна Паркинсонова болест, ефикасноста на прамипексолот при контролираните клинички студии беше одржана приближно 6 месеци. При отворените испитувања на продолжената терапија кои трааа повеќе од 3 години, не беа забележани знаци на намалување на ефикасноста.

При една контролирана двојно слепа клиничка студија во времетраење од 2 години, почетната терапија со прамипексол сигнификантно го одложи почетокот на компликации на моторните



функции и ја намали нивната појава во споредба со почетната терапија со леводопа. Ова одложување на компликациите на моторните функции со прамипексолот треба да се избалансира во однос на поголемото подобрување на моторната функција со леводопа (измерено преку просечната промена на UPDRS-скорот). Вкупната инциденца за халуцинации и поспаност беше генерално повисока во фазата на зголемување на дозата во групата на прамипексол. Сепак, не беше утврдена значајна разлика за време на фазата на одржување. Ова треба да се земе во предвид при започнување на терапијата со прамипексол кај пациенти со Паркинсонова болест.

Безбедноста и ефикасноста на прамипексол таблетите со продолжено ослободување во третманот на Паркинсонова болест беа испитувани во мултинационална програма за развој на лекови која се состои од три рандомизирани, контролирани испитувања. Две студии беа спроведени кај пациенти со рана Паркинсонова болест, а една студија кај пациенти со напредна Паркинсонова болест.

Беше утврдена супериорност на прамипексол таблетите со продолжено ослободување во однос на плацебо по 18 недели од терапијата и на примарните (UPDRS скорот делови II+III) и на главните секундарни (CGI-I и PGI-I стапки на одговор на терапијата) мерни точки за ефикасност во двојно слепата, плацебо контролирана студија на вкупно 539 пациенти со рана Паркинсонова болест. Кај пациентите третирани во период од 33 недели, беше покажано одржување на ефикасноста. Прамипексол таблетите со продолжено ослободување не беа инфериорни во однос на прамипексол таблетите со брзо ослободување како што беше проценето според UPDRS скорот делови II+III на 33 недела.

При двојно слепа, плацебо контролирана студија во која беа вклучени вкупно 517 пациенти со напредна Паркинсонова болест кои беа на истовремена терапија со леводопа, беше покажана супериорност на прамипексол таблетите со продолжено ослободување наспроти плацебо по 18 недели од терапијата и на примарните (UPDRS скор делови II+III) и на главните секундарни (off-time) мерни точки на ефикасност.

Ефикасноста и толерабилноста на наглиот премин од прамипексол таблети на прамипексол таблети со продолжено ослободување со истата дневна доза, беа испитувани во двојно слепа клиничка студија кај пациенти со рана Паркинсонова болест. Ефикасноста беше одржана кај 87 од 103 пациенти кои преминаа на прамипексол таблети со продолжено ослободување. Од овие 87 пациенти, кај 82,8% дозата не беше променета, кај 13,8% беше зголемена и кај 3,4% беше намалена.

Кај половина од 16 пациенти кои не го исполнуваа критериумот за одржување на ефикасноста на UPDRS скорот дел II+III, промената од почетокот не беше сметана за клинички значајна.

Кај само еден пациент кој премина на прамипексол таблети со продолжено ослободување беше утврдено несакано дејство поврзано со лекот поради кое имаше потреба од прекин на терапијата.

Педијатриска популација

Европската агенција за лекови се откажа од обврската да ги поднесува резултатите од студиите со прамипексол кај сите подгрупи на педијатриската популација кај Паркинсонова болест (погледнете во точка 4.2 за информации за употреба кај педијатриска популација).

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Прамипексолот целосно се апсорбира по перорална администрација. Абсолютната биорасположивост е поголема од 90%.

Во една Фаза I студија, каде беа испитувани прамипексол таблетите со брзо ослободување и таблетите со продолжено ослободување на гладно, минималната и максималната плазма концентрација (C_{min} , C_{max}) и изложеноста (AUC) на истата дневна доза на прамипексол таблетите со продолжено ослободување дадени еднаш дневно и прамипексол таблетите дадени



три пати дневно беа еквивалентни.

Еднаш дневната администрација на прамипексол таблетите со продолжено ослободување предизвикува помалку чести флукуации на концентрацијата на прамипексолот во плазмата во тек на 24 часа во споредба со администрацијата на прамипексолот таблети со брзо ослободување три пати дневно.

Максимални концентрации во плазмата се постигнуваат околу 6 часа по администрацијата на прамипексол таблетите со продолжено ослободување еднаш дневно. Рамнотежна состојба (steady state) на изложеност се постигнува најдоцна до 5 дена од континуираното дозирање.

Истовремената администрација со храна генерално нема влијание врз биорасположивоста на прамипексолот. Земањето на оброк кој содржи голема количина на маснотии предизвика зголемување на максималната концентрација (C_{max}) за приближно 24% по администрација на еднократна доза и приближно 20% по администрација на повеќекратни дози и одложување од околу 2 часа во времето за постигнување на максималната концентрација кај здрави волонтери. Истовременото земање на храна немаше влијание врз вкупната изложеност (AUC). Зголемувањето на C_{max} не се смета за клинички значајно. Во Фаза III студиите кои ја утврдија безбедноста и ефикасноста на прамипексол таблетите со продолжено ослободување, на пациентите им беа дадени инструкции да го земаат испитуваниот лек независно од храната.

Телесната тежина нема влијание врз AUC вредноста, но беше утврдено дека има влијание врз волуменот на дистрибуција, а според тоа и на максималните концентрации C_{max} . Намалувањето на телесната тежина за 30 kg води до зголемување на C_{max} од 45%. Сепак, во Фаза III студиите кај пациенти со Паркинсонова болест, не беше забележано клинички значајно влијание на телесната тежина врз терапиското дејство и толерабилноста на прамипексол таблетите со продолжено ослободување.

Прамипексолот покажува линерна кинетика и мала варијација на нивото во плазмата помеѓу пациентите.

Дистрибуција

Кај луѓето, врзувањето на прамипексолот за протеини е многу ниско (< 20%) и волуменот на дистрибуција е голем (400 l). Кај стаорците беа забележани високи концентрации во мозочното ткиво (приближно 8 пати повеќе во споредба со плазмата).

Биотрансформација

Прамипексолот се метаболизира кај мажите само до помал степен.

Елиминација

Главен пат на елиминација е ренална екскреција на непроменет прамипексол. Приближно 90% од ^{14}C -обележаната доза се излачува низ бубрезите, додека помалку од 2% е најдена во фецесот. Вкупниот клиренс на прамипексол е приближно 500 ml/min и реналниот клиренс изнесува приближно 400 ml/min. Полу-животот на елиминација ($t_{1/2}$) варира од 8 часа кај младите до 12 часа кај постарите.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Студиите за испитување на токсичноста при повторена доза покажаа дека прамипексолот има функционални дејства, претежно вклучувајќи го ЦНС и репродуктивниот систем, кои веројатно резултираат од претераното фармакодинамско дејство на прамипексолот.

Намалувања на дијастолниот и систолниот притисок и срцевиот ритам беа забележани кај мали прасиња, а кај мајмуните беше препознаена склоност кон хипотензивно дејство.

Можните дејства на прамипексолот врз репродуктивната функција беа испитувани кај стаорци и зајаци. Прамипексолот немаше тератогено дејство кај стаорците и зајаци, но беше



ембриотоксичен кај стаорците при дози токсични за мајката. Поради селекцијата на животински видови и ограничените испитувани параметри, не беа целосно разјаснети несаканите дејства на прамипексолот врз бременоста и плодноста кај мажите.

Кај стаорците беше забележано одложување на сексуалниот развој (одвојување на препуциумот и отворање на вагината). Не е познато значењето за луѓето.

Прамипексолот не е генотоксичен. При една студија за испитување на канцерогеност, кај машките стаорци се разви хиперплазија на Leydig-овите клетки и аденоми што се објаснува со пролактин инхибирачкото дејство на прамипексолот. Овој наод не е клинички значаен за мажите. Истата студија покажа дека и при дози од 2 mg/kg (сол) и повисоки, прамипексолот беше поврзан со дегенерација на ретината кај албино стаорците. Последниот наод не беше забележан кај пигментираните стаорци, ниту при 2 годишната студија за канцерогеност кај албино глущите и кај било кои други испитувани видови.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

хипромелоза
пченкарен скроб
колоидна безводна силика
магнезиум стеарат

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од влага.
Нема потреба од посебни услови на чување во однос на температурата.

6.5 Пакување

Блистер (ОРА/Alu/десикант/PE-Alu фолија): 10 или 30 таблети со продолжено ослободување, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.
Секој неискористен медицински производ или материјал за фрлање треба да се отстрани во согласност со законските легулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

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

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ



Опримеа таблети со продолжено ослободување 10x0,375 mg: 11-8317/1
Опримеа таблети со продолжено ослободување 30x0,75 mg: 11-8316/1
Опримеа таблети со продолжено ослободување 30x1,5 mg: 11-8315/1
Опримеа таблети со продолжено ослободување 30x2,25 mg: 11-8314/1
Опримеа таблети со продолжено ослободување 30x3 mg: 11-8313/1

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

Датум на првото решение: 09.05.2014

Датум на последната обнова: 16.09.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари 2020 година

