

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pramipexol Teva Pharma 0,26 mg
Pramipexol Teva Pharma 0,52 mg
Pramipexol Teva Pharma 1,05 mg
Pramipexol Teva Pharma 2,1 mg
Pramipexol Teva Pharma 2,62 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Pramipexol Teva Pharma 0,26 mg

0,26 mg: každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,375 mg monohydrátu pramipexolínium-dichloridu, čo zodpovedá 0,26 mg pramipexolu.

Pramipexol Teva Pharma 0,52 mg

0,52 mg: každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 0,75 mg monohydrátu pramipexolínium-dichloridu, čo zodpovedá 0,52 mg pramipexolu.

Pramipexol Teva Pharma 1,05 mg

1,05 mg: každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 1,5 mg monohydrátu pramipexolínium-dichloridu, čo zodpovedá 1,05 mg pramipexolu.

Pramipexol Teva Pharma 2,1 mg

2,1 mg: každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3 mg monohydrátu pramipexolínium-dichloridu, čo zodpovedá 2,1 mg pramipexolu.

Pramipexol Teva Pharma 2,62 mg

2,62 mg: každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 3,75 mg monohydrátu pramipexolínium-dichloridu, čo zodpovedá 2,62 mg pramipexolu.

Poznámka:

Dávky pramipexolu publikované v literatúre sa vzťahujú na formu soli.

Preto budú dávky vyjadrené tak pre bázu pramipexolu, ako aj pre soľ pramipexolu (v zátvorkách).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Pramipexol Teva Pharma 0,26 mg

Biele alebo takmer biele, okrúhle, ploché tablety so skosenými hranami s priemerom 9 mm a s označením 026 na jednej strane.

Pramipexol Teva Pharma 0,52 mg

Biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 10 mm a s označením 052 na jednej strane.

Pramipexol Teva Pharma 1,05 mg

Biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 10 mm a s označením 105 na jednej strane.

Pramipexol Teva Pharma 2,1 mg

Biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 10 mm a s označením 210 na jednej strane.

Pramipexol Teva Pharma 2,62 mg

Biele alebo takmer biele, okrúhle, bikonvexné tablety s priemerom 10 mm a s označením 262 na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Pramipexol Teva Pharma je indikovaný dospelým na liečbu subjektívnych a objektívnych príznakov idiopatickej Parkinsonovej choroby, a to v monoterapii (bez levodopy) alebo v kombinácii s levodopou, t.j. v priebehu ochorenia, až do neskorých štádií, keď sa účinok levodopy skraca alebo sa stáva neúplným a keď dochádza k výkyvom terapeutického účinku (dosiahnutie hornej hranice dávky alebo typu „on-off“).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pramipexol Teva Pharma tablety s predĺženým uvoľňovaním predstavujú perorálnu formu pramipexolu, ktorá sa podáva jedenkrát denne.

Začiatok liečby

Dávky sa majú zvyšovať postupne, a to od počiatočnej dávky 0,26 mg bázy (0,375 mg soli) denne, ktorá sa následne zvyšuje raz za 5 až 7 dní. Pokiaľ sa u pacientov nevyskytnú netolerovateľné nežiaduce účinky, dávka sa má zvyšovať až do dosiahnutia maximálneho terapeutického účinku.

Schéma zvyšovania dávky Pramipexolu Teva Pharma		
Týždeň	Celková denná dávka (mg bázy)	Celková denná dávka (mg soli)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Ak je potrebné ďalšie zvyšovanie dávky, denná dávka sa má zvyšovať po 0,52 mg bázy (0,75 mg soli) v týždňových intervaloch až na maximálnu dennú dávku 3,15 mg bázy (4,5 mg soli). Má sa však vziať do úvahy, že pri užívaní dávok nad 1,05 mg bázy (1,5 mg soli) denne sa zvyšuje výskyt somnolencie (pozri časť 4.8).

Pacienti, ktorí už užívajú Pramipexol Teva vo forme tabliet môžu byť okamžite prestavení na Pramipexol Teva Pharma tablety s predĺženým uvoľňovaním v rovnakej dennej dávke. Po prestavení na Pramipexol Teva Pharma tablety s predĺženým uvoľňovaním, dávka môže byť upravená v závislosti od odpovede pacienta na liečbu (pozri časť 5.1).

Udržiavacia liečba:

Individuálna dávka pramipexolu má byť v rozmedzí od 0,26 mg bázy (0,375 mg soli) maximálne do 3,15 mg bázy (4,5 mg soli) denne. Pri zvyšovaní dávky v troch pivotných štúdiách sa účinnosť pozorovala po dosiahnutí dennej dávky 1,05 mg bázy (1,5 mg soli). Ďalšia úprava dávkovania by mala byť založená na klinickej odpovedi a na výskyte nežiaducich účinkov. V klinických štúdiách bolo približne 5 % pacientov liečených dávkami menšími než 1,05 mg bázy (1,5 mg soli). Pri pokročilej Parkinsonovej chorobe môžu byť dávky vyššie ako 1,05 mg bázy (1,5 mg soli) denne užitočné u pacientov, u ktorých sa predpokladá redukcia dávok levodopy. Odporúča sa, aby sa dávkovanie levodopy znižovalo tak počas zvyšovania dávky ako aj pri udržiavacej liečbe Pramipexolom Teva Pharma, v závislosti od odpovede jednotlivých pacientov (pozri časť 4.5).

Vynechanie dávky

Keď pacient zabudne užiť dávku, majú sa tablety Pramipexolu Teva Pharma užiť do 12 hodín po stanovenom čase. Po 12 hodinách sa má vynechaná dávka vypustiť a nasledujúca dávka sa má užiť ďalší deň v príslušnom čase.

Prerušenie liečby:

Náhle prerušenie dopamínergnej terapie môže viesť k rozvoju neuroleptického malígneho syndrómu alebo abstinenčného syndrómu spôsobeného vysadením dopamínového agonistu. Postupne sa má znižovať dávka pramipexolu po 0,52 mg bázy (0,75 mg soli) denne až do dosiahnutia dennej dávky zredukovanej na 0,52 mg bázy (0,75 mg soli). Potom sa dávka znižuje po 0,26 mg bázy (0,375 mg soli) denne (pozri časť 4.4). Abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu sa môže objaviť aj počas postupného znižovania dávky a pred pokračovaním v postupnom znižovaní dávky môže byť potrebné dočasné zvýšenie dávky (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie obličiek

Vylučovanie pramipexolu závisí od funkcie obličiek. Pre zahájenie liečby sa navrhuje nasledovná schéma dávkovania: u pacientov s klírensom kreatinínu nad 50 ml/min sa nevyžaduje zníženie dennej dávky alebo frekvencie dávkovania.

U pacientov s hodnotami klírensu kreatinínu medzi 30 a 50 ml/min sa má liečba začať 0,26 mg Pramipexolu Teva Pharma podávaných každý druhý deň. Na zvýšenie dennej dávky po prvom týždni je potrebná opatrnosť a starostlivé posúdenie terapeutickú odpovede a znášanlivosti po prvom týždni. Ak je potrebné ďalšie zvyšovanie dávky, tá má byť zvýšená o 0,26 mg bázy pramipexolu v týždenných intervaloch až do maximálnej dávky 1,57 mg bázy pramipexolu (2,25 mg soli) denne.

Liečba pacientov s klírensom kreatinínu pod 30 ml/min Pramipexolom Teva Pharma tablety s predĺženým uvoľňovaním sa neodporúča, pretože pre túto skupinu pacientov nie sú k dispozícii žiadne údaje. Použitie Pramipexolu Teva Pharma tablety má byť zvažované.

Ak sa funkcia obličiek zhoršuje počas udržiavacej liečby, je potrebné dodržiavať odporúčania uvedené vyššie.

Poškodenie funkcie pečene

Úprava dávky u pacientov so zlyhaním pečene pravdepodobne nie je nevyhnutná, pretože približne 90% absorbovaného liečiva sa vylučuje obličkami. Možný vplyv insuficiencie pečene na farmakokinetiku Pramipexolu Teva Pharma sa však neskúmal.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Pramipexolu Teva Pharma u detí vo veku do 18 rokov neboli stanovené. Použitie Pramipexolu Teva Pharma sa netýka pediatrickej populácie pre indikáciu Parkinsonovej choroby.

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou, nesmú sa žuť, deliť alebo drviť. Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla, a mali by byť užité každý deň približne v rovnakom čase.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri predpisovaní tabliet Pramipexol Teva Pharma pacientom s Parkinsonovou chorobou a s poškodením funkcie obličiek sa odporúča znížené dávkovanie podľa časti 4.2.

Halucinácie

Pri liečbe dopamínovými agonistami a levodopou sú známym nežiaducim účinkom halucinácie. Pacienti majú byť informovaní, že sa môžu objaviť (prevažne vizuálne) halucinácie.

Dyskinéza

Pri pokročilej Parkinsonovej chorobe sa pri kombinovanej liečbe s levodopou môžu počas začiatkovej titrácie dávky Pramipexolom Teva Pharma objaviť dyskinézy. Ak sa objavia, dávka levodopy sa má znížiť.

Dystónia

U pacientov s Parkinsonovou chorobou je po začatí liečby alebo pri postupnom zvyšovaní dávky pramipexolu príležitostne hlásená axiálna dystónia vrátane antekolis, kamptokormie a pleurotonusu (Pisa syndróm). Aj keď príznakom Parkinsonovej choroby môže byť dystónia, príznaky u týchto pacientov sa zlepšili po znížení dávky pramipexolu alebo po jeho vysadení. Ak sa vyskytne dystónia, je potrebné preskúmať režim liečby dopamínovými liekmi a zvážiť úpravu dávky pramipexolu.

Epizódy náhleho spánku a somnolencia

Pramipexol sa spája so somnolenciou a epizódami náhleho upadnutia do spánku, obzvlášť u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Menej často sa zaznamenalo náhle upadnutie do spánku počas bežných denných aktivít, niekedy bez toho, aby si to pacient uvedomil alebo pocítil varovné príznaky. Pacienti o tom musia byť informovaní a oboznámení s tým, že počas užívania Pramipexolu Teva Pharma musia byť opatrní počas vedenia vozidiel alebo pri obsluhu strojov. Pacienti, ktorí už mali problémy so somnolenciou a/alebo epizódami náhleho upadnutia do spánku, nesmú viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Okrem toho je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Keď pacienti užívajú v kombinácii s pramipexolom aj ďalšie sedatívne lieky alebo alkohol musia byť oboznámení s tým, že majú byť opatrní, kvôli možným aditívnym vedľajším účinkom (pozri časti 4.5, 4.7 a 4.8).

Poruchy kontroly impulzov

Pacienti majú byť pravidelne monitorovaní z dôvodu vývoja porúch kontroly impulzov. Pacienti a opatrovatelia majú byť upovedomení, že u pacientov liečených dopamínovými agonistami vrátane pramipexolu, sa môžu vyskytnúť behaviorálne symptómy porúch kontroly impulzov zahŕňajúce patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualitu, chorobné mňanie alebo nakupovanie, nenásytné jedenie a chorobné jedenie. Ak sa vyvinú takéto symptómy, má sa zvážiť zníženie dávky/postupné vysadenie lieku.

Mánia a delírium

Má sa pravidelne sledovať, či sa u pacientov nevyvinie mánia a delírium. Pacienti a ošetrovatelia sa majú informovať, že u pacientov liečených pramipexolom sa môže vyskytnúť mánia a delírium. Ak sa vyvinú tieto príznaky, má sa zvážiť zníženie dávky/postupné prerušenie liečby.

Pacienti so psychotickými poruchami

Pacienti so psychotickými poruchami sa môžu liečiť agonistami dopamínu iba vtedy, ak možné prínosy prevažujú riziká. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu antipsychotických liekov s pramipexolom (pozri časť 4.5).

Oftalmologické vyšetrenia

Odporúča sa vykonávať oftalmologické vyšetrenia, a to v pravidelných intervaloch alebo pri výskyte porúch zraku.

Ťažké kardiovaskulárne ochorenie

V prípade ťažkého kardiovaskulárneho ochorenia sa vyžaduje opatrnosť. Odporúča sa kontrolovať krvný tlak, hlavne na začiatku liečby, kvôli všeobecnému riziku posturálnej hypotenzie spojenej s liečbou dopamínernými liekmi.

Neuroleptický malígny syndróm

Pri náhlom ukončení liečby dopamínernými liekmi boli hlásené príznaky svedčiace o neuroleptickom malígnom syndróme (pozri časť 4.2).

Abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu (Dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

DAWS bol hlásený s dopamínovými agonistami vrátane pramipexolu (pozri časť 4.8). Pri ukončení liečby u pacientov s Parkinsonovou chorobou sa majú dávky pramipexolu znižovať postupne (pozri časť 4.2). Obmedzené údaje naznačujú, že u pacientov s poruchami kontroly impulzov a pacientov, ktorí dostávajú vysoké denné dávky a/alebo vysoké kumulatívne dávky dopamínových agonistov, môže existovať vyššie riziko rozvoja DAWS. Abstinenčné príznaky môžu zahŕňať apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť a nereagujú na levodopu. Pred postupným znižovaním dávky a ukončením liečby pramipexolom majú byť pacienti informovaní o možných abstinenčných príznakoch. Počas postupného znižovania dávky a ukončovania liečby je potrebné pacientov dôkladne sledovať. V prípade závažných a/alebo pretrvávajúcich abstinenčných príznakov sa môže zväziť dočasné opätovné podávanie pramipexolu v najnižšej účinnej dávke.

Zvyšky tabliet v stolici

Niektorí pacienti hlásili výskyt zvyškov tabliet v stolici, ktoré sa môžu podobat' neporušeným tabletám s predĺženým uvoľňovaním Pramipexolu Teva Pharma. Ak pacient ohlási takýto nález, lekár má prehodnotiť odpoveď pacienta na liečbu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Väzba na plazmatické bielkoviny

U človeka je väzba pramipexolu na plazmatické bielkoviny veľmi nízka (< 20 %) a zistila sa iba jeho zanedbateľná biotransformácia. Interakcie s inými liekmi, ktoré ovplyvňujú väzbu na plazmatické bielkoviny alebo vylučovanie biotransformáciou, sú preto nepravdepodobné. Keďže sa anticholinergiká vylučujú najmä biotransformáciou, potenciál pre interakciu je obmedzený, aj keď interakcia s anticholinergikami sa neskúmala. Nedochádza k farmakokinetickej interakcii so selegilínom a levodopou.

Inhibitory/kompetítory aktívnej renálnej eliminačnej cesty

Cimetidín znížil renálny klírens pramipexolu približne o 34 %, pravdepodobne inhibíciou renálnej tubulárnej sekrécie sprostredkovanou transportným systémom pre katióny. Lieky, ktoré sú inhibitory tejto aktívnej renálnej eliminačnej cesty alebo sú touto cestou vylučované, ako sú cimetidín, amantadín, mexiletín, zidovudín, cisplatina, chinín a prokaínamid, preto môžu interagovať s pramipexolom, čo môže viesť k zníženému klírensu pramipexolu. Pri súbežnom podávaní týchto liekov s Pramipexolom Teva sa má zväziť zníženie dávky pramipexolu.

Kombinácia s levodopou

Pri podávaní Pramipexolu Teva Pharma v kombinácii s levodopou sa počas zvyšovania dávky Pramipexolu Teva Pharma odporúča znížiť dávku levodopy a dávku iných antiparkinsonických liekov ponechať nezmenenú.

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov, ktorí v kombinácii s pramipexolom užívajú iné sedatívne lieky alebo alkohol, kvôli ich možným aditívnym účinkom (pozri časti 4.4, 4.7 a 4.8).

Antipsychotické lieky

Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu antipsychotických liekov s pramipexolom (pozri časť 4.4), napr. ak je možné očakávať antagonistickej účinok.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Vplyv na graviditu a laktáciu sa u ľudí neskúmalo. Pramipexol nebol teratogénny u potkanov a králikov, ale bol embryotoxický u potkanov, keď sa podával v dávkach toxických pre samicu (pozri časť 5.3). Pramipexol Teva Pharma sa má užívať počas gravidity iba v nevyhnutných prípadoch, t.j. ak potenciálny prínos preváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Keďže liečba pramipexolom u ľudí inhibuje vylučovanie prolaktínu, očakáva sa aj inhibícia laktácie. Vylučovanie pramipexolu do materského mlieka sa u žien neskúmalo. U potkanov bola koncentrácia rádioaktivity súvisiacej s liečivom vyššia v materskom mlieku ako v plazme. Nie sú k dispozícii údaje u ľudí, a preto sa Pramipexol Teva Pharma nemá užívať počas dojčenia. Ak je však jeho použitie nevyhnutné, dojčenie sa má prerušiť.

Fertilita

Neboli vykonané žiadne štúdie o vplyve na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách, pramipexol ovplyvnil estrálne cykly a znížil fertilitu samičiek, tak ako sa očakávalo u dopamínového agonistu. Tieto štúdie nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na samčiu fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pramipexol Teva Pharma môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Môžu sa vyskytnúť halucinácie a somnolencia.

Pacienti, u ktorých sa počas liečby Pramipexolom Teva Pharma vyskytne somnolencia a/alebo epizódy náhleho upadnutia do spánku, musia byť informovaní, že nesmú viesť vozidlo alebo sa zapájať do činností, v ktorých by narušená bdelosť mohla pre nich alebo pre ostatné osoby predstavovať riziko závažného zranenia alebo úmrtia (napr. obsluha strojov), a to až dovtedy, kým u nich takéto opakované epizódy a somnolencia neustúpia (pozri aj časti 4.4, 4.5 a 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Z analýzy združených placebom kontrolovaných štúdií vyplýva, že pri porovnaní celkovo 1 778 pacientov s Parkinsonovou chorobou užívajúcich pramipexol a 1 297 pacientov užívajúcich placebo boli v oboch skupinách často hlásené nežiaduce účinky. 67% pacientov užívajúcich pramipexol a 54% pacientov užívajúcich placebo nahlásilo aspoň jeden nežiaduci účinok.

Väčšina nežiaducich účinkov zvyčajne začína na začiatku liečby a väčšina z nich má tendenciu vymiznúť aj pri pokračovaní liečby.

V rámci tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené podľa frekvencie výskytu (počet pacientov, u ktorých sa očakáva výskyt reakcie) s použitím nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Najčastejšie ($\geq 5\ %$) hlásené nežiaduce reakcie na liek u pacientov s Parkinsonovou chorobou, ktoré sa vyskytovali častejšie pri liečbe pramipexolom než pri placebe, boli nauzea, dyskinéza, hypotenzia, závraty, somnolencia, insomnia, zápcha, halucinácie, bolesť hlavy a únava. Výskyt somnolencie sa zvyšuje pri dávkach vyšších ako 1,5 mg soli pramipexolu (pozri časť 4.2). Častejšia nežiaduca reakcia na liek pri kombinácii s levodopou bola dyskinéza. Na začiatku liečby sa môže vyskytnúť hypotenzia, najmä ak sa dávka pramipexolu zvyšuje príliš rýchlo.

Systém orgánovej	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	
Menej časté	pneumónia
Poruchy endokrinného systému	
Menej časté	neprimeraná sekrécia antidiuretického hormónu ¹
Psychické poruchy	
Časté	abnormálne sny, príznaky poruchy správania-impulzívne a kompulzívne správanie, zmätenosť, halucinácie, nespavosť
Menej časté	nadmerné prejedanie sa ¹ , chorobné nakupovanie, falošné predstavy, hyperfágia ¹ , hypersexualita, poruchy libida, paranoja, patologické hráčstvo, nepokoj,
Zriedkavé	Mánia
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	závraty, dyskinéza, somnolencia
Časté	bolesť hlavy
Menej časté	amnézia, hyperkinéza, epizódy náhleho spánku,
Poruchy oka	
Časté	poruchy videnia zahŕňajúce dvojité videnie, rozmazané videnie a obmedzenú zrakovú ostrosť
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	srdcové zlyhanie ¹
Poruchy ciev	
Časté	hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Menej časté	dyspnoe, štikútko
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	nauzea
Časté	zápcha, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	precitlivosť, svrbenie, vyrážka
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Časté	únava, periférny opuch
Neznáme	abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu zahŕňajúci apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Časté	zníženie telesnej hmotnosti vrátane zníženej chuti do
Menej časté	zvýšenie telesnej hmotnosti

¹ Tento nežiaduci účinok sa zistil na základe skúseností po uvedení lieku na trh. S 95 % istotou nie je kategória frekvencie výskytu vyššia ako menej častá, ale môže to byť aj menej. Presné stanovenie frekvencie

výskytu nie je možné, keďže nežiaduci účinok sa nevyskytol v databáze 2762 pacientov klinickej štúdie, ktorí trpeli Parkinsonovou chorobou a boli liečení pramipexolom.

Somnolencia

Liečba pramipexolom je často spojená so somnolenciou a menej často je spojená s nadmernou ospalosťou počas dňa a epizódami náhleho upadnutia do spánku (pozri tiež časť 4.4).

Poruchy libida

Pramipexol sa môže menej často spájať s poruchami libida (zvýšenie alebo zníženie).

Poruchy kontroly impulzov

U pacientov liečených agonistami dopamínu, vrátane Pramipexolu Teva, sa môžu vyskytnúť patologické hráčstvo, zvýšené libido a hypersexualitu, chorobné mýňanie alebo nakupovanie, nenásytné jedenie a chorobné jedenie (pozri časť 4.4).

V prierezovej, retrospektívnej, skríningovej a prípadovej kontrolovanej štúdiu zahŕňajúcej 3 090 pacientov s Parkinsonovou chorobou sa zistilo, že 13,6 % zo všetkých pacientov, ktorí boli liečení dopamínernými alebo inými než dopamínernými liekmi, malo počas ostatných šiestich mesiacov príznaky impulzívnej poruchy. Medzi pozorované prejavy patrili patologické hráčstvo, kompulzívne nakupovanie, prejedanie sa a kompulzívne sexuálne správanie (hypersexualita). Možné nezávislé rizikové faktory vzniku impulzívnych porúch zahŕňali dopamínerné lieky a vyššie dávky dopamínerných liekov, mladší vek (≤ 65 rokov), rodinný stav - slobodný a pacientom hlásené patologické hráčstvo v rodinnej anamnéze.

Abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu

Pri znižovaní dávky alebo ukončení podávania dopamínových agonistov, vrátane pramipexolu, sa môžu vyskytnúť iné ako motorické nežiaduce účinky. Príznaky zahŕňajú apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť (pozri časť 4.4).

Srdcové zlyhanie

V klinických štúdiách a na základe skúseností po uvedení lieku na trh u pacientov liečených pramipexolom bolo hlásené srdcové zlyhanie. Vo farmakoepidemiologickej štúdiu sa užívanie pramipexolu spájalo so zvýšeným rizikom výskytu srdcového zlyhania v porovnaní s pacientami, ktorí neužívali pramipexol (zistená miera rizika 1,86; 95 % CI, 1,21-2,85).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nie sú klinické skúsenosti s masívnym predávkovaním. Očakávajú sa nežiaduce reakcie, ktoré súvisia s farmakologickým profilom agonistu dopamínu, vrátane nauzey, dávenia, hyperkinézy, halucinácií, agitovanosti a hypotenzie. Antidotum proti predávkovaniu agonistom dopamínu nie je známe. Ak sú prítomné prejavy stimulácie centrálného nervového systému, môže byť indikované podanie neuroleptika. Liečba predávkovania môže vyžadovať všeobecné podporné opatrenia, vrátane výplachu žalúdka, vnútrožilového podania tekutín, podania aktívneho uhlia a monitorovania elektrokardiogramu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsonikum, agonisty dopamínu, ATC kód N04BC05.

Mechanizmus účinku

Pramipexol je agonista dopamínu, ktorý sa s vysokou selektivitou a špecificitou viaže na D2-podskupinu dopamínových receptorov, v rámci ktorej má preferenčnú afinitu k receptorovému podtypu D3 a vykazuje plnú vnútornú aktivitu.

Pramipexol zmiernuje parkinsonovské motorické deficity stimuláciou dopamínových receptorov v striate. Štúdie na zvieratách preukázali, že pramipexol inhibuje syntézu, uvoľňovanie a premenu dopamínu.

Farmakodynamické účinky

U zdravých dobrovoľníkov sa zistil pokles hladín prolaktínu závislý od dávky. V klinickej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi, kde boli tablety pramipexolu s predĺženým uvoľňovaním titrované rýchlejšie (každé 3 dni) ako bolo odporúčané až do 3,15 mg bázy pramipexolu (4,5 mg soli) denne, sa pozorovalo zvýšenie krvného tlaku a tepovej frekvencie. Takýto účinok sa nepozoroval u pacientov v štúdiách.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri Parkinsonovej chorobe

U pacientov užívajúcich pramipexol sa zmiernili znaky a príznaky idiopatickej Parkinsonovej choroby. Placebom kontrolované klinické štúdie zahrňovali približne 1 800 pacientov liečených s pramipexolom v štádiu I–V podľa Hoehna a Yahra. Okrem nich bolo približne 1 000 pacientov v pokročilejších štádiách, ktorí užívali súčasne liečbu levodopu a trpeli motorickými komplikáciami.

Pri liečbe skorých a pokročilých štádií Parkinsonovej choroby sa účinnosť pramipexolu v kontrolovaných klinických štúdiách zachovala počas približne šiestich mesiacov. V následných otvorených štúdiách trvajúcich viac ako tri roky sa nepreukázal pokles účinnosti.

V kontrolovanej, dvojito zaslepenej klinickej štúdií trvajúcej 2 roky počiatočná liečba pramipexolom v porovnaní s počiatočnou liečbou levodopou významne oddialila nástup motorických komplikácií a znížila ich výskyt. Toto oddialenie nástupu motorických komplikácií pri pramipexole sa má zväziť oproti väčšiemu zlepšeniu motorických funkcií pri levodope (hodnotenému priemernou zmenou skóre Jednotnej hodnotiacej škály pre Parkinsonovu chorobu (United Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)). Počas fázy zvyšovania dávky bol celkový výskyt halucinácií a somnolencie zvyčajne vyšší v skupine liečenej pramipexolom. Počas udržiavacej fázy sa však nezistil žiadny významný rozdiel. Tieto skutočnosti sa majú zväziť pri začatí liečby pramipexolom u pacientov s Parkinsonovou chorobou.

Bezpečnosť a účinnosť pramipexolu tablety s predĺženým uvoľňovaním pri liečbe Parkinsonovej choroby bola vyhodnocovaná v nadnárodnom programe vývoja lieku, ktorý pozostával z troch randomizovaných kontrolovaných štúdií. Dve štúdie boli vykonané u pacientov s včasnou Parkinsonovou chorobou a jedna štúdia bola vykonaná u pacientov s pokročilou Parkinsonovou chorobou.

Výhoda pramipexolu tablety s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo sa preukázala po 18 týždňoch liečby na primárnom (UPDRS škály časti II + III skóre) aj kľúčovom sekundárnom (CGI-I a PGI-I s odpoveďou na liečbu) konečnom stave účinnosti v dvojito zaslepenej placebom kontrolovanej štúdií zahŕňajúcej celkovo 539 pacientov s Parkinsonovou chorobou v ranom štádiu. Zachovanie účinnosti bolo preukázané u pacientov liečených po dobu 33 týždňov. Pramipexol tablety s predĺženým uvoľňovaním neboli horšie voči pramipexolu v tabletách s okamžitým uvoľňovaním, ako to bolo vyhodnotené v 33 týždni podľa PDRS škály časti II + III skóre.

V dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií zahŕňajúcej celkovo 517 pacientov s Parkinsonovou chorobou v pokročilom štádiu, ktorí súčasne užívali levodopu sa po 18 týždňoch liečby preukázala výhoda pramipexolu s predĺženým uvoľňovaním oproti placebo na primárnom (UPDRS škály časti II + III) a kľúčovom sekundárnom (off-time) konečnom stave účinnosti.

Účinnosť a znášanlivosť okamžitého prestavenia z pramipexolu tablety na pramipexol tablety s predĺženým uvoľňovaním v tej istej dennej dávke sa hodnotili v dvojito zaslepenej klinickej štúdií u pacientov s Parkinsonovou chorobou v ranom štádiu.

Účinnosť sa udržiavala v 87 zo 103 pacientov, ktoré prešli na pramipexol tablety s predĺženým uvoľňovaním. Z týchto 87 pacientov, 82,8% nezmenilo svoju dávku, 13,8% zvýšilo a 3,4% znížili svoju dávku. V polovici zo 16 pacientov, ktorí nespĺnili kritérium udržania účinnosti podľa škály UPDRS časť II+III, sa zmena základnej línie nepovažovala za klinický významný.

Iba u jedného pacienta, ktorý prešiel na pramipexol tablety s predĺženým uvoľňovaním sa zaznamenal nežiaduci účinok spojený s užívaním lieku, čo viedlo k ukončeniu liečby.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s pramipexolom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s Parkinsonovou chorobou (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pramipexol sa po perorálnom podaní rýchlo a úplne absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť je viac ako 90 %.

Vo fáze I klinickej štúdie, v ktorej sa hodnotili pramipexol tablety s okamžitým uvoľňovaním a s tablety s predĺženým uvoľňovaním užívané nalačno boli minimálne a maximálne plazmatické koncentrácie (C_{min} , C_{max}) a plocha pod krivkou (AUC) rovnaké pri tej istej dennej dávke pramipexol tablet s predĺženým uvoľňovaním podávaných raz denne a pramipexol tablet podávaných trikrát denne.

Podávanie Pramipexolu tablet s predĺženým uvoľňovaním raz denne spôsobuje menej časté výkyvy plazmatickej koncentrácie pramipexolu v priebehu 24 hodín v porovnaní s podávaním pramipexolu tablet s okamžitým uvoľňovaním trikrát denne.

Maximálne plazmatické koncentrácie sa objavia približne 6 hodín po podaní pramipexolu tablet s predĺženým uvoľňovaním raz denne. Rovnovážny stav plochy pod krivkou sa dosiahne najneskôr po 5 dňoch súvislého užívania.

Súčasné podávanie s jedlom vo všeobecnosti neovplyvňuje biologickú dostupnosť pramipexolu. Konzumácia potravín s vysokým obsahom tuku zvyšuje u zdravých dobrovoľníkov plazmatickú koncentráciu (C_{max}) asi o 24 % po podaní jednej dávky a asi o 20 % po podaní opakovanej dávky a spôsobuje asi 2-hodinové oneskorenie v dosiahnutí maximálnej koncentrácie. Celkovú plochu pod krivkou (AUC) neovplyvnil príjem potravy. Zvýšená C_{max} sa nepovažuje za klinicky významnú. Vo fáze III klinických štúdií, ktoré určovali bezpečnosť a účinnosť pramipexolu tablet s predĺženým uvoľňovaním, boli pacienti poučení, aby užívali skúšaný liek bez ohľadu na konzumované potraviny.

Keďže telesná hmotnosť nemá žiadny dopad na AUC, nezistil sa žiaden vplyv na distribučný objem a tým aj na maximálnu koncentráciu C_{max} . Telesná hmotnosť znížená o 30 kg vedie k zvýšeniu C_{max} o 45%. Vo fáze III klinických štúdií pacientov s Parkinsonovou chorobou nebol zistený žiadny klinicky významný vplyv telesnej hmotnosti na terapeutický účinok a znášanlivosť pramipexolu tablet s predĺženým uvoľňovaním.

Pramipexol preukazuje lineárnu kinetiku a malú variabilitu plazmatických hladín medzi jednotlivými pacientami.

Distribúcia

U ľudí je väzba pramipexolu na bielkoviny veľmi nízka (< 20 %) a distribučný objem je veľký (400 l). U potkanov sa zistili vysoké koncentrácie v mozgovom tkanive (približne 8-násobne vyššie ako v plazme).

Biotransformácia

Pramipexol sa u človeka metabolizuje iba v malom rozsahu.

Eliminácia

Hlavná cesta vylučovania je renálna exkrécia pramipexolu v nezmenenej forme. Približne 90 % ¹⁴C-značenej dávky sa vylúči obličkami, zatiaľ čo menej ako 2 % sa vylúčia stolicou. Celkový klírens pramipexolu je približne 500 ml/min a renálny klírens je približne 400 ml/min. Eliminačný polčas ($t_{1/2}$) sa pohybuje od 8 hodín u mladých pacientov do 12 hodín u starších pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní ukázali, že pramipexol má vplyv na systémové funkcie, hlavne na funkcie CNS a samičieho reprodukčného systému, pravdepodobne v dôsledku zosilneného farmakodynamického účinku pramipexolu.

U miniprasiat sa zaznamenal pokles diastolického a systolického krvného tlaku a srdcovej frekvencie a u opíc sa zistil sklon k hypotenznému účinku.

Možný vplyv pramipexolu na reprodukčnú funkciu sa skúmal u potkanov a králikov. Pramipexol nebol teratogénny u potkanov a králikov, ale bol embryotoxický u potkanov, keď sa podával v dávkach toxických pre samicu.

Vzhľadom na výber živočíšnych druhov a obmedzené skúmané parametre nie sú nežiaduce účinky pramipexolu na graviditu a samčiu fertilitu úplne objasnené.

Oneskorenie sexuálneho vývoja (t.j. oddelenie predkožky a vaginálne otvorenie) bolo pozorované u potkanov. Vplyv na človeka je neznámy.

Pramipexol nebol genotoxický. V štúdiu karcinogenity sa u samcov potkanov vyvinula hyperplázia Leydigových buniek a adenómy, čo sa vysvetľuje inhibičným účinkom pramipexolu na prolaktín. Tento nález nie je pre človeka klinicky významný. Rovnaká štúdia taktiež preukázala, že podávanie pramipexolu v dávkach 2 mg/kg (soli) a vyšších bolo spojené s degeneráciou sietnice u albínskych potkanov. Tento nález sa nepozoroval u pigmentovaných potkanov, ani v 2-ročnej štúdiu karcinogenity na albínskych myšiach ani u žiadneho iného skúmaného živočíšneho druhu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hypromelóza
hydrogenfosforečnan vápenatý
stearát horečnatý
bezvodý koloidný oxid kremičitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/hliník/PVC-hliníkové blistre: 10, 30 a 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.,
Teslova 26, 821 02 Bratislava, Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(A)

Pramipexol Teva Pharma 0,26 mg - 27/0074/15-S

Pramipexol Teva Pharma 0,52 mg - 27/0075/15-S

Pramipexol Teva Pharma 1,05 mg - 27/0076/15-S

Pramipexol Teva Pharma 2,1 mg - 27/0077/15-S

Pramipexol Teva Pharma 2,62 mg - 27/0078/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. marca 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 30. októbra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2022