

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Pramipexol Mylan 0,26 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Pramipexol Mylan 0,52 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Pramipexol Mylan 2,1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 0,375 mg, což odpovídá pramipexolum 0,26 mg.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 0,75 mg, což odpovídá pramipexolum 0,52 mg.

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 3 mg, což odpovídá pramipexolum 2,1 mg.

Prosím pozor:

Dávkování pramipexolu publikované v literatuře se vztahuje k soli pramipexolu. Proto bude dávkování vyjádřeno jak na obsah báze pramipexolu tak na obsah soli pramipexolu (v závorce).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Pramipexol Mylan 0,26 mg tablety s prodlouženým uvolňováním : Bílé až téměř bílé kulaté tablety se zkosenými hranami, průměrem přibližně 8,9 mm a tloušťkou 3,6 mm. Na jedné straně tablety je vyraženo „PP1“, na straně druhé „M“.

Pramipexol Mylan 0,52 mg tablety s prodlouženým uvolňováním : Bílé až téměř bílé kulaté tablety se zkosenými hranami, průměrem přibližně 9,9 mm a tloušťkou 4,0 mm. Na jedné straně tablety je vyraženo „PP2“, na straně druhé „M“.

Pramipexol Mylan 2,1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním : Bílé až téměř bílé oválné bikonvexní tablety o rozměrech přibližně 14,9 mm × 6,9 mm × 5,35 mm. Na jedné straně tablety je vyraženo „PP5“, na straně druhé „M“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Pramipexol Mylan je indikován u dospělých k léčbě projevů a příznaků idiopatické Parkinsonovy nemoci, a to buď samostatně (bez levodopy), nebo v kombinaci s levodopou, tj. v průběhu onemocnění až do pozdních stádií, kdy se účinek levodopy vytrácí nebo je nekonzistentní a kdy dochází k výkyvům léčebného efektu („end-of-dose“ nebo „on-off“ fluktuace).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Pramipexol Mylan tablety s prodlouženým uvolňováním je formou pramipexolu určenou pro perorální užívání jednou denně.

Zahajovací léčba

Dávky je třeba zvyšovat postupně každých 5–7 dní od počáteční dávky 0,26 mg báze (0,375 mg soli) denně. Pokud pacienti netrpí žádnými neúnosnými nežádoucími účinky, dávka má být titrována tak, aby se dosáhlo maximálního terapeutického účinku.

<u>Schéma zvyšování dávky přípravku Pramipexol Mylan tablety s prodlouženým uvolňováním</u>		
Týden	Denní dávka (mg báze)	Denní dávka (mg soli)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Pokud je třeba dávku dále zvýšit, je nutno denní dávku navyšovat o 0,52 mg báze (0,75 mg soli) v týdenních intervalech až do maximální dávky 3,15 mg báze (4,5 mg soli) denně. Je však třeba poznamenat, že při dávkách vyšších než 1,05 mg báze (1,5 mg soli) denně narůstá výskyt somnolence (viz bod 4.8).

Pacienti, kteří již užívají tablety pramipexolu s okamžitým uvolňováním, mohou být převedeni na přípravek Pramipexol Mylan tablety s prodlouženým uvolňováním přes noc se zachováním stejné denní dávky. Po převedení na Pramipexol Mylan tablety s prodlouženým uvolňováním lze dávku upravit podle pacientovy odpovědi na léčbu (viz bod 5.1).

Udržovací léčba

Individuální dávka pramipexolu se má pohybovat v rozmezí od 0,26 mg báze (0,375 mg soli) do maximálně 3,15 mg báze (4,5 mg soli) denně. Během zvyšování dávky v pivotních studiích byla účinnost pozorována od denní dávky 1,05 mg báze (1,5 mg soli). Další úpravy dávky je nutno provést na základě klinické odpovědi a výskytu nežádoucích účinků. V klinických studiích bylo přibližně 5 % pacientů léčeno dávkami nižšími než 1,05 mg báze (1,5 mg soli). U pokročilé Parkinsonovy nemoci mohou být dávky pramipexolu vyšší než 1,05 mg báze (1,5 mg soli) denně užitečné u pacientů, u kterých se plánuje snížení dávky levodopy. Doporučuje se snižovat dávkování levodopy jak v průběhu zvyšování dávek, tak i během udržovací léčby přípravkem Pramipexol Mylan, a to v závislosti na reakci jednotlivých pacientů (viz bod 4.5).

Vynechání dávky

V případě vynechání dávky přípravku Pramipexol Mylan tablety s prodlouženým uvolňováním je třeba tento přípravek užít do 12 hodin od doby, kdy měla být dávka užita. Po 12 hodinách je třeba zapomenutou dávku vynechat a další dávka se užije následující den v pravidelnou dobu.

Přerušení léčby

Náhlé přerušení dopaminergní léčby může vést k rozvoji neuroleptického maligního syndromu nebo abstinčního syndromu při vysazení dopaminového agonisty. Dávku pramipexolu je třeba postupně snižovat o 0,52 mg báze (0,75 mg soli) denně, dokud denní dávka nedosáhne 0,52 mg báze (0,75 mg soli). Poté je nutno dávku snižovat o 0,26 mg báze (0,375 mg soli) denně (viz bod 4.4). Abstinční syndrom při vysazení dopaminového agonisty se může přesto při snižování dávky vyskytnout a před opětovným zahájením postupného snižování dávky může být nezbytné její přechodné zvýšení (viz bod 4.4).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Vylučování pramipexolu je závislé na renální funkci. Pro zahájení léčby se doporučuje následující schéma dávkování:

U pacientů s clearance kreatininu nad 50 ml/min není třeba snižovat denní dávku ani četnost dávkování.

U pacientů s clearance kreatininu mezi 30 a 50 ml/min je nutno léčbu zahájit dávkou 0,26 mg přípravku Pramipexol Mylan tablety s prodlouženým uvolňováním užívanou obden. Dále je třeba postupovat velice opatrně, a než bude po týdnu dávka zvýšena na podávání jednou denně, pečlivě zvážit pacientovu odpověď na léčbu a tolerabilitu. Pokud je třeba dávku dále zvýšit, je nutno dávky navyšovat o 0,26 mg báze pramipexolu v týdenních intervalech až do maximální dávky 1,57 mg báze (2,25 mg soli) pramipexolu denně.

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min se léčba pramipexolem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním nedoporučuje, neboť pro tyto pacienty nejsou k dispozici žádné údaje. Je třeba zvážit použití pramipexolu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním.

Pokud se během udržovací léčby funkce ledvin zhoršuje, je třeba se řídit výše uvedenými doporučeními.

Pacienti s poruchou funkce jater:

Úprava dávek u pacientů se selháním jater pravděpodobně není nutná, protože přibližně 90 % vstřebané léčivé látky je vylučováno ledvinami. Možný vliv jaterní insuficience na farmakokinetiku pramipexolu však nebyl hodnocen.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pramipexolu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena. Při léčbě Parkinsonovy nemoci u pediatrické populace není pro pramipexol ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním žádné odpovídající využití.

Způsob podání

Perorální podání. Tablety se polykají celé a zapíjejí se vodou. Nesmí se kousat, dělit ani drtit. Tablety lze brát buď s jídlem, nebo bez jídla a je třeba je užívat každý den ve stejnou dobu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Předepisujete-li přípravek Pramipexol Mylan pacientovi s Parkinsonovou nemocí, který má poruchu funkce ledvin, je třeba dávku snížit tak, jak je uvedeno v bodu 4.2.

Halucinace

Halucinace jsou známým nežádoucím účinkem léčby agonisty dopaminu a levodopou. Pacienti musí být informováni o možnosti výskytu halucinací (většinou zrakových).

Dyskineze

U pokročilé Parkinsonovy nemoci se při kombinované léčbě s levodopou může v průběhu počáteční titrace pramipexolu objevit dyskineze. Pokud k tomu dojde, je třeba snížit dávku levodopy.

Dystonie

U pacientů s Parkinsonovou nemocí byla po zahájení nebo postupném zvýšení dávky pramipexolu příležitostně hlášena axiální dystonie včetně antekolis, kamptokormie a pleurotonu (Pisa syndrom). Ačkoli dystonie může být symptomem Parkinsonovy nemoci, po snížení nebo vysazení pramipexolu se symptomy u těchto pacientů zlepšily. Pokud dojde k dystonii, je třeba přehodnotit dopaminergní medikaci a zvážit úpravu dávky pramipexolu.

Epizody náhlého nástupu spánku a somnolence

Pramipexol je spojován s výskytem somnolence a epizod náhlého nástupu spánku, a to zejména u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Méně často byl hlášen náhlý nástup spánku během denních aktivit, a to v některých případech zcela bez předcházejících varovných příznaků nebo tak, že si pacient tuto skutečnost ani neuvědomil. Pacienti musí být o této skutečnosti informováni a upozorněni na nutnou opatrnost při řízení vozidla nebo obsluze strojů během léčby přípravkem Pramipexol Mylan.

Pacienti, kteří zaznamenali spavost nebo epizody náhlého nástupu spánku, nesmí řídit vozidla ani obsluhovat stroje. Dále je nutno zvážit snížení dávek nebo ukončení léčby. V případech, kdy pacienti v kombinaci s pramipexolem užívají jiné léčivé přípravky se sedativním působením nebo alkohol, je vzhledem k možným aditivním účinkům nutná opatrnost (viz body 4.5, 4.7 a 4.8).

Impulzivní poruchy

Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodů možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu včetně pramipexolu se mohou rozvinout behaviorální symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování či záchvatovitého a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

Mánie a delirium

Pacienti mají být pravidelně sledováni z důvodu rozvoje mánie a deliria. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených pramipexolem se může objevit mánie a delirium. Pokud se tyto příznaky objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

Pacienti s psychotickými poruchami

Pacienti s psychotickými poruchami mají být léčeni agonisty dopaminu pouze v případě, že potenciální přínos převáží rizika. Je třeba se vyhnout podávání antipsychotických léčivých přípravků současně s pramipexolem (viz bod 4.5).

Oftalmologické kontroly

V pravidelných intervalech nebo v případě výskytu abnormalit zraku se doporučují oftalmologické kontroly.

Závažné kardiovaskulární onemocnění

V případě závažného kardiovaskulárního onemocnění je třeba dbát opatrnosti. Z důvodu obecného rizika posturální hypotenze spojené s dopaminergní léčbou se doporučuje monitorovat krevní tlak, a to zejména na počátku léčby.

Neuroleptický maligní syndrom

Při náhlém vysazení dopaminergní léčby byly hlášeny příznaky připomínající neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.2).

Abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

Syndrom DAWS byl hlášen u dopaminových agonistů včetně pramipexolu (viz bod 4.8). Při ukončení léčby u pacientů s Parkinsonovou nemocí má být dávka pramipexolu snižována postupně (viz bod 4.2). Omezené údaje ukazují, že pacienti s impulzivními poruchami a pacienti léčení vysokými denními dávkami a/nebo vysokými kumulativními dávkami dopaminových agonistů mohou být vystaveni vyššímu riziku rozvoje syndromu DAWS. Abstinenční příznaky při vysazení mohou zahrnovat apatii, úzkost, depresi, únavu, pocení a bolest a na levodopu nereagují. Pacienti mají být o možných abstinenčních příznacích při vysazení informováni před zahájením snižování dávky a před vysazením pramipexolu. Během snižování dávky a vysazování mají být pacienti pečlivě sledováni. V

případě závažných a/nebo přetrvávajících abstinenčních příznaků lze zvážit opětovné přechodné podávání pramipexolu v nejnižší účinné dávce.

Zbytky ve stolici

Někteří pacienti hlásili, že ve stolici našli zbytky, které vypadaly jako neporušené tablety s prodlouženým uvolňováním pramipexolu. Pokud pacient takovou skutečnost nahlásí, měl by lékař přehodnotit pacientovu odpověď na léčbu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vazba na plazmatické proteiny

Pramipexol se ve velmi malém rozsahu (< 20 %) váže na plazmatické proteiny a jeho biotransformace je u člověka zanedbatelná. Z těchto důvodů jsou nepravděpodobné interakce s jinými léčivými přípravky, které ovlivňují vazbu na plazmatické bílkoviny nebo vylučování biotransformací. Protože anticholinergika jsou vylučována zejména biotransformací, je potenciál pro interakce omezený, přestože interakce s anticholinergiky nebyla studována. Nedochozí k žádným farmakokinetickým interakcím se selegilinem a levodopou.

Inhibitory/kompetitory aktivního renálního eliminačního transportu

Cimetidin snižoval renální clearance pramipexolu přibližně o 34 %, pravděpodobně inhibicí kationtového sekrečního transportního systému v renálních tubulech. Proto léčivé přípravky, které inhibují tuto aktivní renální vylučovací cestu anebo jsou touto cestou vylučovány (např. cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatina, chinin a prokainamid) mohou interagovat s pramipexolem a snižovat tak clearance pramipexolu. Pokud jsou tyto léčivé přípravky podávány současně s pramipexolem, je nutno zvážit snížení dávky pramipexolu.

Kombinace s levodopou

Pokud se pramipexol podává v kombinaci s levodopou, doporučuje se během zvyšování dávky pramipexolu dávku levodopy snížit a dávkování jiných antiparkinsonik udržovat konstantní.

V případech, kdy pacienti v kombinaci s pramipexolem užívají jiné léčivé přípravky se sedativním působením nebo alkohol, je vzhledem k možným aditivním účinkům nutná opatrnost (viz body 4.4, 4.7 a 4.8).

Antipsychotické léčivé přípravky

Je třeba se vyhnout podávání antipsychotických léčivých přípravků současně s pramipexolem (viz bod 4.4), např. jestliže může být očekáván antagonistický účinek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Vliv na těhotenství a kojení nebyl u lidí studován.

Těhotenství

Pramipexol nebyl teratogenní u potkanů a králíků, ale byl embryotoxický u potkanů v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3).

Pramipexol Mylan se nemá užívat v těhotenství, pokud to není zcela nutné, tj. pokud možný přínos neospravedlní případná rizika pro plod.

Kojení

Protože léčba pramipexolem u lidí snižuje sekreci prolaktinu, očekává se inhibice laktace.

Vylučování pramipexolu do mateřského mléka nebylo u žen studováno. U potkanů byla radioaktivita související s léčivou látkou vyšší v mateřském mléce než v plazmě. Vzhledem k nedostatku údajů u člověka nemá být přípravek Pramipexol Mylan podáván během kojení. Pokud je však jeho použití nezbytné, kojení má být ukončeno.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie vlivu na fertilitu u lidí. Ve studiích na zvířatech ovlivňoval pramipexol estrální cykly a snižoval plodnost samic, což lze u agonistů dopaminu očekávat. Tyto studie však neprokázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky na plodnost samců.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pramipexol Mylan může mít výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Mohou se objevit halucinace nebo somnolence.

Pacienti léčení pramipexolem, u kterých dochází ke spavosti nebo k epizodám náhlého spánku, musí být informováni o tom, aby neřídili vozidla ani nevykonávali aktivity, kde zhoršená pozornost může vystavit je samotné nebo jejich okolí riziku závažného poranění nebo úmrtí (např. při obsluze strojů), a to do té doby, dokud takové opakující se epizody a somnolence nevymizí (viz též body 4.4, 4.5 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Na základě analýzy souhrnných výsledků placebem kontrolovaných studií, které zahrnovaly celkem 1 778 pacientů s Parkinsonovou nemocí léčených pramipexolem a 1 297 pacientů léčených placebem, byly v obou skupinách nežádoucí účinky hlášeny často. 67 % pacientů léčených pramipexolem a 54 % pacientů léčených placebem ohlásilo nejméně jeden nežádoucí účinek po léku.

Většina nežádoucích účinků se obvykle objeví v časně fázi léčby a většinou vymizí i v případě, že léčba pokračuje.

Nežádoucí účinky jsou rozdělené do tříd orgánových systémů podle frekvence výskytu (počet pacientů, u kterých se očekává výskyt nežádoucího účinku) za použití následujících kritérií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nejčastěji ($\geq 5\%$) hlášenými nežádoucími účinky u pacientů s Parkinsonovou nemocí, častější po podání pramipexolu než po podání placeba, byly nauzea, dyskineze, hypotenze, závratě, somnolence, nespavost, zácpa, halucinace, bolest hlavy a únava. Výskyt somnolence se zvyšuje s dávkami vyššími než 1,5 mg soli pramipexolu denně (viz bod 4.2). Častějším nežádoucím účinkem při kombinaci s levodopou byla dyskineze. Na začátku léčby se může vyskytnout hypotenze, zvláště pokud je pramipexol titrován příliš rychle.

Třída orgánového systému	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Není známo
Infekce a infestace			pneumonie		
Endokrinní poruchy			nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu ¹		

Psychiatrické poruchy		insomnie halucinace abnormální sny zmatenost behaviorální symptomy poruch kontroly impulzivity a nutkavých poruch	nutkavé nakupování patologické hráčství neklid hypersexualita bludy poruchy libida paranoia delirium záchvatovité přejídání. ¹ hyperfagie ¹	mánie	
Poruchy nervového systému	somnolence závratě dyskineze	bolest hlavy	náhlý nástup spánku amnézie hyperkineze synkopa		
Poruchy oka.		poruchy zraku včetně diplopie, rozmazané vidění snížení zrakové ostrosti			
Srdeční poruchy			srdeční selhání. ¹		
Cévní poruchy		hypotenze			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			dyspnoe škytavka		
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zácpa zvracení			
Poruchy kůže a podkožní tkáně			hypersenzitivita pruritus vyrážka		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava periferní edém			abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty zahrnující apatii, úzkost, depresi, únavu, pocení a bolest.
Vyšetření		snížení tělesné hmotnosti včetně snížené chuti k jídlu	zvýšení tělesné hmotnosti		

¹ Tento nežádoucí účinek byl zjištěn na základě zkušeností po uvedení na trh. S 95% pravděpodobností není frekvence výskytu větší než méně častá, ale může být nižší. Přesný odhad frekvence není možný, protože nežádoucí účinek nebyl uveden v databázi klinických studií 2 762 pacientů s Parkinsonovou nemocí, kteří byli léčeni pramipexolem.

Popis vybraných nežádoucích reakcí

Somnolence

Pramipexol je často spojován se somnolencí, méně často byl spojován s nadměrnou denní spavostí a epizodami náhlého nástupu spánku (viz také bod 4.4).

Poruchy libida

Pramipexol může být méně často spojen s poruchami libida (zvýšení nebo snížení).

Poruchy kontroly impulzivity

U pacientů léčených agonisty dopaminu včetně pramipexolu se mohou rozvinout symptomy jako patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování a záchvatovitě a nutkavě přejídání (viz bod 4.4).

V průřezovém retrospektivním sledování a případové studii zahrnující 3 090 pacientů s Parkinsonovou nemocí mělo 13,6 % všech pacientů, kteří dostali dopaminergní nebo nedopaminergní léčbu, během posledních šesti měsíců symptomy poruchy kontroly impulzivity. Pozorované manifestace zahrnují patologické hráčství, nutkavé nakupování, záchvatovité přejídání a nutkavé sexuální chování (hypersexualita). Možné nezávislé rizikové faktory pro poruchy kontroly impulzivity zahrnují dopaminergní léčbu a vyšší dávky dopaminergních léků, mladší věk (≤ 65 let), skutečnost, že pacient nežije v manželství, a hráčské chování v rodinné anamnéze.

Abstinenční syndrom při vysazení agonisty dopaminu

Při snižování dávky nebo ukončení podávání agonistů dopaminu včetně pramipexolu se mohou objevit nemotorické nežádoucí účinky. Příznaky zahrnují apatii, úzkost, depresi, únavu, pocení a bolest (viz bod 4.4).

Srdeční selhání

U pacientů s pramipexolem bylo v klinických studiích a v rámci sledování po uvedení na trh hlášeno srdeční selhání. Ve farmakoepidemiologické studii bylo podávání pramipexolu spojeno se zvýšením rizika srdečního selhání ve srovnání se skupinou, které nebyl pramipexol podáván (pozorovaný poměr rizik 1,86; 95% CI; 1,21–2,85).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Nejsou žádné klinické zkušenosti s masivním předávkováním. Očekávané nežádoucí účinky by měly vztah k farmakodynamickému profilu agonistů dopaminu, včetně nauzey, zvracení, hyperkineze, halucinací, agitovanosti a hypotenze. Pro případ předávkování agonistou dopaminu není k dispozici žádné zavedené antidotum. Pokud jsou přítomny příznaky stimulace centrálního nervového systému, může být indikováno podání neuroleptického přípravku.

Zvládnutí předávkování může vyžadovat obecná podpůrná opatření spolu s laváží žaludku, intravenózním podáním tekutin, podáním aktivního uhlí a monitorováním elektrokardiogramu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nervový systém, antiparkinsonika, agonisté dopaminu
ATC kód: N04BC05

Mechanismus účinku

Pramipexol je agonista dopaminu, který se s vysokou selektivitou a specificitou váže na dopaminové receptory podskupiny D2, z nichž má přednostní afinitu k receptorům D3, a má plnou vnitřní aktivitu.

Pramipexol zmírňuje parkinsonické motorické deficity stimulací receptorů dopaminu ve striatu. Studie na zvířatech ukázaly, že pramipexol inhibuje syntézu dopaminu, jeho uvolňování a obrat.

Farmakodynamické účinky

U zdravých dobrovolníků byl pozorován pokles prolaktinu závislý na dávce. V klinické studii u zdravých dobrovolníků, kde byl pramipexol ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním titrován rychleji (každé 3 dny), než je doporučeno, až do dávky 3,15 mg báze pramipexolu (4,5 mg soli) denně, bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence. U pacientů ve studiích takový účinek pozorován nebyl.

Klinická účinnost a bezpečnost u Parkinsonovy nemoci

Pramipexol u pacientů zmírňuje projevy a příznaky idiopatické Parkinsonovy nemoci. Placebem kontrolované klinické studie zahrnovaly přibližně 1 800 pacientů léčených pramipexolem ve stádiu I–V dle Hoehnové a Yahra. Z toho přibližně 1 000 pacientů bylo v pokročilejších stádiích, bylo současně léčeno levodopou a trpělo motorickými komplikacemi.

Při časně a pokročilé Parkinsonově nemoci byla účinnost pramipexolu v kontrolovaných klinických studiích po dobu přibližně šesti měsíců stálá. V otevřených pokračujících studiích, které trvaly déle než tři roky, nedošlo ke známkám poklesu účinnosti.

V kontrolované dvojité zaslepené klinické studii, která trvala dva roky, počáteční léčba pramipexolem významně oddálila nástup motorických komplikací a snížilo jejich výskyt v porovnání s počáteční léčbou levodopou. Toto oddálení motorických komplikací pramipexolem by mělo být zváženo proti většímu zlepšení motorických funkcí při levodopě (měřeno průměrnou změnou skóre UPDRS). Celkový výskyt halucinací a somnolence byl obecně vyšší ve fázi navyšování dávky v pramipexolové skupině. Během udržovací fáze však nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl. Tyto skutečnosti je třeba při zahajování léčby pramipexolem u pacientů s Parkinsonovou nemocí zvažovat.

Bezpečnost a účinnost pramipexolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním při léčbě Parkinsonovy nemoci byla hodnocena v mezinárodním programu rozvoje léčiv. Hodnocení se skládalo ze tří randomizovaných kontrolovaných studií. Dvě studie byly provedeny u pacientů s časnou Parkinsonovou nemocí a jedna studie byla provedena u pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí.

Superiorita léčby pramipexolem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním v porovnání s placebem byla prokázána po 18 týdnech léčby jak v primárním (skóre II + III UPDRS) tak klíčovém sekundárním (poměr odpovědi CGI-I a PGI-I) cílovém parametru účinnosti ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii zahrnující celkem 539 pacientů s časnou formou Parkinsonovy choroby. Účinnost byla zachována u pacientů léčených po dobu 33 týdnů. Pramipexol ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním nebyl inferiorní vůči pramipexolu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním na základě hodnocení podle skóre UPDRS II + III v týdnu 33.

Ve dvojité zaslepené placebem kontrolované studii zahrnující 517 pacientů s pokročilou formou Parkinsonovy choroby, kteří současně užívali levodopu, byla superiorita léčby pramipexolem ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním vůči placebo prokázána po 18 týdnech léčby v jak primárním (UPDRS skóre II+III) tak klíčovém sekundárním („off-fáze“) cílovém parametru účinnosti.

Účinnost a snášenlivost převodu přes noc z tablet pramipexolu s okamžitým uvolňováním na tablety pramipexolu s prodlouženým uvolňováním ve stejné denní dávce byla hodnocena v dvojité zaslepené klinické studii u pacientů s časnou Parkinsonovou nemocí.

Účinnost byla zachována u 87 ze 103 pacientů, kteří byli převedeni na pramipexol ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním. Z těchto 87 pacientů, 82,8 % neměnilo svou dávku, u 13,8 % se dávka zvýšila a u 3,4 % se dávka snížila.

U poloviny z 16 pacientů, u kterých nedošlo k zachování účinnosti podle UPDRS skóre II + III, nebyla změna od základní hodnoty považována za klinicky významnou.

Pouze 1 pacient převedený na pramipexol ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním měl s lékem spojené nežádoucí účinky, které vedly k vysazení léčivého přípravku.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s pramipexolem u všech podskupin pediatrické populace s Parkinsonovou nemocí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pramipexol je po perorálním podání kompletně absorbován. Absolutní biologická dostupnost je vyšší než 90 %.

Ve studii fáze I, kdy byly hodnoceny tablety pramipexolu s okamžitým i prodlouženým uvolňováním ve stavu nalačno, byly minimální a maximální plazmatické koncentrace (C_{min} , C_{max}) a expozice (AUC) po stejné denní dávce pramipexolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním podávaných jednou denně a pramipexolu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním podávaných třikrát denně, rovnocenné.

Podávání jednou denně u pramipexolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním způsobuje méně časté kolísání plazmatické koncentrace pramipexolu v průběhu 24 hodin ve srovnání s podáváním pramipexolu ve formě tablet s okamžitým uvolňováním třikrát denně.

Maximální plazmatické koncentrace se objevují asi 6 hodin po podání pramipexolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním jednou denně. Ustálený stav expozice je dosažen nejpozději po 5 dnech nepřetržitého dávkování.

Současné podávání s jídlem obecně neovlivňuje biologickou dostupnost pramipexolu. U zdravých dobrovolníků způsobil příjem potravy s vysokým obsahem tuku zvýšení maximální koncentrace (C_{max}) asi o 24 % po podání jednotlivé dávky, asi o 20 % po podání vícenásobných dávek a zpoždění asi o 2 hodiny v čase do dosažení maximální koncentrace. Celková expozice (AUC) nebyla současným příjmem jídla ovlivněna. Zvýšení C_{max} není považováno za klinicky významné. Ve studiích fáze III, které stanovily bezpečnost a účinnost pramipexolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním, byli pacienti instruováni, aby tablety užívali bez ohledu na příjem jídla.

Zatímco tělesná hmotnost nemá žádný vliv na AUC, byl zjištěn vliv na distribuční objem, a tím i na maximální koncentrace C_{max} . Tělesná hmotnost snižená o 30 kg vede ke zvýšení C_{max} o 45 %. Nicméně ve fázi III studie u pacientů s Parkinsonovou nemocí nebyl zjištěn žádný klinicky významný vliv tělesné hmotnosti na terapeutický efekt a snášenlivost pramipexolu ve formě tablet s prodlouženým uvolňováním.

Pramipexol má lineární kinetiku a malou variabilitu plazmatických hladin mezi jednotlivými pacienty.

Distribuce

U lidí je vazba pramipexolu na proteiny velmi nízká (< 20 %) a distribuční objem je vysoký (400 l). U potkanů byly pozorovány vysoké koncentrace v mozku (přibližně osminásobné ve srovnání s plazmou).

Biotransformace

Pramipexol je u člověka metabolizován pouze v malé míře.

Eliminace

Hlavní cestou eliminace je renální vylučování nezměněného pramipexolu. Přibližně 90 % dávky označené ^{14}C je vyloučeno ledvinami, zatímco méně než 2 % se nachází ve stolici. Celková clearance pramipexolu je přibližně 500 ml/min a renální clearance je přibližně 400 ml/min. Eliminační poločas ($t_{1/2}$) kolísá od 8 hodin u mladých jedinců do 12 hodin u jedinců starších.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie toxicity po opakovaném podávání ukázaly, že pramipexol vykazuje funkční účinky, které zahrnují zejména CNS a reprodukční systém samic, a pravděpodobně vyplývají z nadměrného farmakodynamického účinku pramipexolu.

Poklesy diastolického a systolického tlaku a srdeční frekvence byly zaznamenány u miniprasat, u opic byl zaznamenán sklon k hypotenzivnímu účinku.

Možné účinky pramipexolu na reprodukční funkce byly zkoumány u potkanů a králíků.

Pramipexol nebyl teratogenní u potkanů a králíků, ale byl embryotoxický u potkanů v dávkách toxických pro matku. Vzhledem k výběru zvířecích druhů a omezení zkoumaných parametrů nebyly nežádoucí účinky pramipexolu na graviditu a samčí plodnost úplně objasněny.

U potkanů bylo pozorováno zpoždění v sexuálním vývoji (tj. oddělení předkožky a otevření pochvy). Relevance pro člověka není známa.

Pramipexol nebyl genotoxický. Ve studii kancerogenity se vyvinula u samců potkanů hyperplazie Leydigových buněk a adenomy, což se vysvětluje inhibičním účinkem pramipexolu na prolaktin. Toto zjištění nemá u člověka klinický význam. Stejná studie též ukázala, že v dávce 2 mg/kg (soli) a vyšší byl pramipexol spojen s degenerací sítnice u albinotických potkanů. Poslední nález nebyl pozorován ani u pigmentovaných potkanů, ani ve dvouleté studii kancerogenity u albinotických myší, ani u žádného jiného zkoumaného druhu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hypromelosa 2208 (E464)

Předbobtnalý škrob, (kukuřičný)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát (E470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- OPA/Al/PVC//Al blistry obsahující 7, 10, 30, 90 nebo 100 tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Pramipexol Mylan 0,26 mg:	27/1024/16-C
Pramipexol Mylan 0,52 mg:	27/1025/16-C
Pramipexol Mylan 2,1 mg:	27/1026/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 9. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

19. 4. 2020