

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Oprymeia 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Oprymeia 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Oprymeia 1,57 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Oprymeia 2,1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Oprymeia 2,62 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Oprymeia 3,15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Oprymeia 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,26 mg pramipeksolu (w postaci 0,375 mg jednowodnego dwuchlorowodorku pramipeksolu).

Oprymeia 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,52 mg pramipeksolu (w postaci 0,75 mg jednowodnego dwuchlorowodorku pramipeksolu).

Oprymeia 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1,05 mg pramipeksolu (w postaci 1,5 mg jednowodnego dwuchlorowodorku pramipeksolu).

Oprymeia 1,57 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1,57 mg pramipeksolu (w postaci 2,25 mg jednowodnego dwuchlorowodorku pramipeksolu).

Oprymeia 2,1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2,1 mg pramipeksolu (w postaci 3 mg jednowodnego dwuchlorowodorku pramipeksolu).

Oprymeia 2,62 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2,62 mg pramipeksolu (w postaci 3,75 mg jednowodnego dwuchlorowodorku pramipeksolu).

Oprymeia 3,15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 3,15 mg pramipeksolu (w postaci 4,5 mg jednowodnego dwuchlorowodorku pramipeksolu).

Uwaga:

Dawki pramipeksolu, zgodnie z publikacjami w piśmiennictwie, odnoszą się do postaci soli. Wobec tego, dawki będą podane zarówno dla pramipeksolu - zasady, jak i dla soli pramipeksolu (w nawiasach).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Oprymeia 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe, z możliwymi plamkami, okrągłe (średnica 10 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi brzegami, z nadrukowanym „P1” po jednej stronie.

Oprymeia 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe, z możliwymi plamkami, okrągłe (średnica 10 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi brzegami, z nadrukowanym „P2” po jednej stronie.

Oprymeia 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe, z możliwymi plamkami, okrągłe (średnica 10 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi brzegami, z nadrukowanym „P3” po jednej stronie.

Oprymeia 1,57 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe, z możliwymi plamkami, okrągłe (średnica 10 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi brzegami, z nadrukowanym „P12” po jednej stronie.

Oprymeia 2,1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe, z możliwymi plamkami, okrągłe (średnica 10 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi brzegami, z nadrukowanym „P4” po jednej stronie.

Oprymeia 2,62 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe, z możliwymi plamkami, okrągłe (średnica 10 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi brzegami, z nadrukowanym „P13” po jednej stronie i 262 po drugiej stronie.

Oprymeia 3,15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Białe lub prawie białe, z możliwymi plamkami, okrągłe (średnica 10 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi brzegami, z nadrukowanym „P5” po jednej stronie i 315 po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oprymeia jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania - zjawisko „on-off”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu są postacią doustną pramipeksolu do przyjmowania raz na dobę.

Leczenie początkowe

Dawki powinny być stopniowo zwiększane co 5-7 dni, od dawki początkowej 0,26 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę. Dawkowanie należy zwiększać do osiągnięcia największej skuteczności leczenia pacjentom, u których nie przewiduje się wystąpienia działań niepożądanych przekraczających próg tolerancji.

Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu		
Tydzień	Dawka dobową (mg zasady)	Dawka dobową (mg soli)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Jeśli konieczne jest dalsze zwiększenie dawki dobowej, dawka powinna być zwiększana o 0,52 mg zasady (0,75 mg soli) w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 3,15 mg zasady

(4,5 mg soli) na dobę. Należy jednak zaznaczyć, że ryzyko wystąpienia sennaści zwiększa się po dawkach większych niż 1,05 mg zasady (1,5 mg soli) na dobę (patrz punkt 4.8).

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Oprymeia w tabletkach mogą zmienić je od następnego dnia na produkt leczniczy Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w tej samej dawce dobowej. Po zmianie leku na produkt leczniczy Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu dawkę można dostosować w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie (patrz punkt 5.1).

Leczenie podtrzymujące

Dawka indywidualna pramipeksolu powinna mieścić się w przedziale od 0,26 mg zasady (0,375 mg soli) do maksymalnie 3,15 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Podczas zwiększania dawki w głównych badaniach, skuteczność była obserwowana począwszy od dawki dobowej 1,05 mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane z uwzględnieniem odpowiedzi klinicznej i występowania działań niepożądanych. W badaniach klinicznych około 5% pacjentów otrzymywało produkt w dawkach mniejszych niż 1,05 mg zasady (1,5 mg soli). W zaawansowanej chorobie Parkinsona dawki pramipeksolu większe niż 1,05 mg zasady (1,5 mg soli) na dobę mogą być odpowiednie dla pacjentów, u których zamierza się zmniejszyć dawki lewodopy. Zaleca się, aby dawka lewodopy była zmniejszana w czasie zwiększania dawki oraz leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Oprymeia, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta (patrz punkt 4.5).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki, produkt leczniczy Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjąć w ciągu 12 godzin po zaplanowanym czasie przyjęcia leku. Po 12 godzinach pominiętą dawkę należy opuścić i przyjąć kolejną dawkę następnego dnia o zwykłej porze.

Przerwanie leczenia

Nagłe przerwanie leczenia dopaminergicznego może doprowadzić do pojawienia się złośliwego zespołu neuroleptycznego lub zespołu odstawienia agonisty dopaminy. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,52 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę, aż do zmniejszenia dawki dobowej do 0,52 mg zasady (0,75 mg soli). Od tego momentu dawkę należy zmniejszać o 0,26 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę (patrz punkt 4.4). Zespół odstawienia agonisty dopaminy może wystąpić również w trakcie stopniowego zmniejszania dawki i może być konieczne tymczasowe zwiększenie dawki przed jej ponownym zmniejszeniem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Wydalenie pramipeksolu jest zależne od czynności nerek. Zaleca się następujący schemat dawkowania w celu rozpoczęcia leczenia:

Pacjenci z klirensiem kreatyniny większym niż 50 ml/min nie wymagają zmniejszenia dawki dobowej, ani częstości dawkowania.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 30 ml/min a 50 ml/min początkowa dawka dobową powinna wynosić 0,26 mg produktu leczniczego Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu, podawana co drugi dzień. Należy zachować ostrożność oraz przeprowadzić dokładną ocenę odpowiedzi na leczenie oraz tolerancji przed zwiększaniem dawki dobowej po jednym tygodniu. Jeśli konieczne jest dalsze zwiększenie dawki dobowej, dawka powinna być zwiększana o 0,26 mg zasady pramipeksolu w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 1,57 mg zasady pramipeksolu (2,25 mg soli) na dobę.

Leczenie pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min produktem Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie pacjentów. Należy rozważyć stosowanie produktu Oprymeia w tabletkach.

Jeśli czynność nerek ulega pogorszeniu w czasie leczenia podtrzymującego, należy przestrzegać powyższych zaleceń.

Zaburzenia czynności wątroby

Prawdopodobnie nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby, ponieważ około 90% wchłoniętej substancji czynnej wydalane jest przez nerki. Jednakże potencjalny wpływ niewydolności wątroby na farmakokinetykę produktu Oprymea nie został zbadany.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Oprymea u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego Oprymea tabletki o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu - choroba Parkinsona.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą; tabletek nie wolno przegryzać, dzielić ani kruszyć. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków, codziennie o tej samej porze dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z chorobą Parkinsona z zaburzeniami czynności nerek zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Oprymea, zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

Omamy

Omamy są znanym objawem, który może wystąpić podczas leczenia agonistami dopaminy i lewodopą. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia omamów (głównie wzrokowych).

Dyskineza

W zaawansowanej chorobie Parkinsona, w leczeniu skojarzonym z lewodopą, mogą wystąpić dyskinezy w czasie początkowego zwiększania dawki produktu leczniczego Oprymea. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Dystonia

Dystonię osiową, w tym objaw antecollis, kamptokormię i *Pleurothotonus* (zespół krzywej wieży w Pizie), zgłaszano sporadycznie u pacjentów z chorobą Parkinsona po rozpoczęciu podawania pramipeksolu lub stopniowego zwiększania jego dawki. Chociaż dystonia może być objawem choroby Parkinsona, ale u tych pacjentów objawy zmniejszyły się po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu pramipeksolu. Jeśli dystonia wystąpi, należy przeanalizować schemat przyjmowania leku dopaminergicznego i rozważyć modyfikację dawki pramipeksolu.

Nagle zasypianie i senność

Podczas leczenia pramipeksolem obserwowano senność i epizody nagłego zasypiania, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Epizody nagłego zasypiania w czasie aktywności dziennej, w niektórych przypadkach nieświadomione i bez objawów ostrzegawczych, występowały niezbyt często. Pacjentów należy o tym poinformować i przestrzec, aby zachowywali ostrożność prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny w czasie leczenia produktem leczniczym Oprymea. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizody nagłego zaśnięcia, muszą zrezygnować z prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Ponadto, można rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia pramipeksolem. Ze względu na możliwe działanie addycyjne, należy zalecać ostrożność, jeśli pacjent przyjmuje inne produkty lecznicze uspokajające lub spożywa alkohol podczas leczenia pramipeksolem (patrz punkty 4.5, 4.7 oraz 4.8).

Zaburzenia kontroli impulsów

Należy regularnie monitorować pacjentów pod względem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy ostrzec pacjentów i opiekunów, że u pacjentów otrzymujących agonistów dopaminy, w tym produkt leczniczy Oprymea, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli

impulsów, w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, wzrost popędu płciowego, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w przypadku rozwoju takich objawów.

Stan pobudzenia maniakalnego i majaczenie

Pacjentów należy systematycznie monitorować celem wykrycia rozwijającego się stanu pobudzenia maniakalnego i majaczenia. Pacjentów i opiekunów należy poinformować, że u pacjentów leczonych pramipeksolem wystąpić może stan pobudzenia maniakalnego i majaczenie. Jeżeli wystąpią takie objawy, należy rozważyć zmniejszenie dawki/stopniowe odstawienie leku.

Pacjenci z zaburzeniami psychotycznymi

Pacjenci z zaburzeniami psychotycznymi mogą być leczeni agonistami dopaminy wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Należy unikać jednoczesnego podawania przeciwppsychotycznych produktów leczniczych z pramipeksolem (patrz punkt 4.5).

Kontrola okulistyczna

Zalecana jest kontrola okulistyczna w regularnych odstępach czasu lub jeśli występują zaburzenia widzenia.

Ciężkie choroby układu krążenia

W przypadku ciężkiej choroby sercowo-naczyniowej należy zachować ostrożność. Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, szczególnie na początku leczenia, ze względu na związane z leczeniem dopaminergicznym ryzyko występowania hipotonii ortostatycznej.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Informowano o objawach wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny w przypadku nagłego przerwania leczenia dopaminergicznego (patrz punkt 4.2).

Zespół odstawienia agonisty dopaminy (ang. *dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS*)

Podczas stosowania agonistów dopaminy, w tym pramipeksolu, zgłaszano występowanie DAWS (patrz punkt 4.8). W celu przerwania leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona należy stopniowo zmniejszać dawkę pramipeksolu (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane wskazują, że pacjenci z zaburzeniami kontroli impulsów i otrzymujący duże dawki dobowe i (lub) duże skumulowane dawki agonistów dopaminy mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia DAWS. Objawy odstawienia mogą obejmować apatię, niepokój, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból oraz brak reakcji na lewodopę. Należy poinformować pacjentów o potencjalnych objawach odstawienia przed rozpoczęciem stopniowego zmniejszania dawki lub przerwaniem stosowania pramipeksolu. Pacjentów należy ściśle monitorować podczas stopniowego zmniejszania dawki i przerywania leczenia. W razie ciężkich i (lub) utrzymujących się objawów odstawienia można rozważyć ponowne tymczasowe podawanie pramipeksolu stosując najmniejszą skuteczną dawkę.

Pozostałości w kale

Niektórzy pacjenci zgłaszali obecność pozostałości przypominających tabletki o przedłużonym uwalnianiu Oprymeaa w niezmienionej postaci w kale. Jeśli pacjent zgłosi tego typu obserwację, lekarz powinien ponownie ocenić odpowiedź pacjenta na leczenie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiązanie z białkami osocza

Pramipeksol u ludzi w bardzo małym stopniu wiąże się z białkami osocza (<20%) oraz w niewielkim stopniu ulega biotransformacji. Dlatego też wystąpienie interakcji z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ leki przeciwocholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z lekami przeciwocholinergicznymi nie były badane. Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych z selegiliną i lewodopą.

Leki hamujące/konkurencyjne w aktywnej eliminacji nerkowej

Cymetydyna zmniejsza klirens nerkowy pramipeksolu o około 34%, prawdopodobnie poprzez hamowanie wydzielniczego systemu transportu kationów w kanalikach nerkowych. W związku z tym, produkty lecznicze, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalane tą drogą, takie jak cymetydyna, amantadyna, meksyletyna, zydowudyna, cisplatyna, chinina i prokainamid, mogą wzajemnie oddziaływać z pramipeksolem, powodując zmniejszenie klirensu pramipeksolu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu w przypadku, gdy produkt leczniczy Oprymeia podawany jest jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania produktu leczniczego Oprymeia w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych produktów leczniczych przeciw parkinsonizmowi były utrzymywane na stałym poziomie, przy jednoczesnym zwiększaniu dawki produktu leczniczego Oprymeia.

Ze względu na możliwe działanie addycyjne należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne produkty lecznicze o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem (patrz punkty 4.4, 4.7 oraz 4.8).

Przeciwpyschotyczne produkty lecznicze

Należy unikać jednoczesnego podawania przeciwpyschotycznych produktów leczniczych z pramipeksolem (patrz punkt 4.4), np. jeśli spodziewane jest działanie antagonistyczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wpływ na ciążę i laktację u człowieka nie był badany. Pramipeksol nie wykazywał działania teratogennego u szczurów ani królików, działał jednak embriotoksycznie u szczurów w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Oprymeia nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Ponieważ leczenie pramipeksolem hamuje wydzielanie prolaktyny u kobiet, można spodziewać się zahamowania laktacji. Nie badano czy pramipeksol jest wydzielany z mlekiem kobiecym. U szczurów po podaniu substancji czynnej znakowanej izotopem, radioaktywność była większa w mleku niż w osoczu.

Ze względu na brak danych dotyczących ludzi, produktu leczniczego Oprymeia nie stosować podczas karmienia piersią. W przypadku, jeżeli jego stosowanie jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań określających wpływ na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach, pramipeksol wpływał na fazę cyklu płciowego i zmniejszał płodność samic zgodnie z oczekiwaniem dla leku z grupy agonistów dopaminy. Badania te nie wykazały jednak pośredniego lub bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność u samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Oprymeia może w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić omamy oraz senność.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Oprymeia, u których stwierdzono występowanie senności i (lub) przypadków nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i

wykonywania czynności, w których stan zmniejszonej uwagi może narazić ich lub inne osoby na ryzyko obrażeń lub śmierci (np. podczas obsługi maszyn), dopóki takie nawracające epizody i senność nie ustąpią (patrz również punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, obejmujących łącznie 1778 pacjentów z chorobą Parkinsona otrzymujących pramipeksol i 1297 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane zgłaszano często w obu grupach. Wśród pacjentów otrzymujących pramipeksol i placebo co najmniej jedno działanie niepożądane zgłaszało odpowiednio 67% i 54% pacjentów.

Większość działań niepożądanych zwykle pojawia się na wczesnym etapie leczenia i większość z nich ustępuje, nawet w przypadku kontynuowania leczenia.

W ramach klasyfikacji układów narządowych, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), według poniższej skali: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi u pacjentów z chorobą Parkinsona, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, omamy, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg soli pramipeksolu na dobę (patrz punkt 4.2). Częściej występującym działaniem niepożądanym leku w przypadku skojarzonego podawania z lewodopą była dyskineza. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Układ narządowy	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie płuc		
Zaburzenia endokrynologiczne			nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹		
Zaburzenia psychiczne		bezsenność omamy koszmary senne splątanie objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne	kompulsywne zakupy patologiczne uzależnienie od hazardu niepokój ruchowy hiperseksualność urojenia zaburzenia libido paranoja majaczenie niepohamowany apetyt ¹ żarłoczność ¹	stan pobudzenia maniakalnego	
Zaburzenia układu nerwowego	senność zawroty głowy	ból głowy	epizody nagłego zasypiania amnezja		

	dyskinezy		hiperkinezja omdlenia		
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie niewyraźne widzenie pogorszenie ostrości wzroku			
Zaburzenia serca			niewydolność serca ¹		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność czkawka		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	zaparcia wymioty			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			nadwrażliwość świąd wysypka		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie obrzęk obwodowy			zespół odstawienia agonisty dopaminy, w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie, pocenie się i ból
Badania diagnostyczne		zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu	zwiększenie masy ciała		

¹Działanie niepożądane wystąpiło w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Można stwierdzić z 95% pewnością, że częstość występowania tego działania nie jest większa niż „niezbyt często”, a może być niższa. Precyzyjne oszacowanie częstości występowania jest niemożliwe, ponieważ działanie niepożądane nie wystąpiło w bazie danych badań klinicznych obejmującej 2762 pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych pramipeksolem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Senność

Pramipeksol jest często związany z sennością i niezbyt często z nadmierną sennością dzienną oraz epizodami nagłego zasypiania (patrz również punkt 4.4).

Zaburzenia libido

Pramipeksol może być niezbyt często związany z zaburzeniami popędu płciowego (zwiększenie lub zmniejszenie libido).

Zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, wzrost popędu płciowego, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem leczniczym Oprymeia (patrz punkt 4.4).

W przekrojowym retrospektywnym przesiewowym badaniu porównawczym przypadków, obejmującym 3090 pacjentów z chorobą Parkinsona, u 13,6% wszystkich pacjentów przyjmujących leki dopaminergiczne oraz inne niż dopaminergiczne występowały objawy zaburzenia kontroli impulsów w ciągu ostatnich sześciu miesięcy. Obserwowane objawy obejmowały patologiczne uzależnienie od hazardu, kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt oraz kompulsywne zachowania seksualne (hiperseksualność). Potencjalne niezależne czynniki ryzyka zaburzeń kontroli impulsów obejmowały stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek leków dopaminergicznych, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan wolny oraz spontanicznie zgłaszane uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

Zespół odstawienia agonisty dopaminy

Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerywania leczenia agonistami dopaminy, w tym pramipeksolem, mogą wystąpić pozamotoryczne działania niepożądane. Objawy obejmują apatię, niepokój, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących pramipeksol zgłaszano przypadki niewydolności serca. W badaniu farmakoepidemiologicznym wykazano, że stosowanie pramipeksolu było związane z podwyższonym ryzykiem niewydolności serca, w porównaniu do braku użycia pramipeksolu (współczynnik ryzyka 1,86; 95% CI; 1,21-2,85).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ciężkiego przedawkowania. Spodziewane działania niepożądane mogą być związane z profilem farmakodynamicznym agonisty dopaminy i obejmować nudności, wymioty, hiperkinezy, omamy, pobudzenie i niedociśnienie tętnicze.

Postępowanie w razie przedawkowania

Nie ma ustalonego antidotum w przypadku przedawkowania agonisty dopaminy. Jeśli występują objawy pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego, może być wskazany środek neuroleptyczny. Postępowanie po przedawkowaniu może wymagać zastosowania ogólnego leczenia objawowego włącznie z płukaniem żołądka, dożylnym podaniem płynów, podaniem węgla aktywnego i monitorowaniem elektrokardiograficznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwparkinsonowskie, agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC05.

Mechanizm działania

Pramipeksol jest agonistą dopaminy, wiążącym się wysoce selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D2, spośród których ma największe powinowactwo do receptorów D3, wykazując pełną istotną aktywność.

Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzenie receptorów dopaminy w ciele prążkowanym. Badania na zwierzętach wykazały, że pramipeksol hamuje syntezę, uwalnianie i przemianę dopaminy.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach u ludzi (przeprowadzonych z udziałem ochotników) obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny. W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników, u których dawki pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zwiększano szybciej (co 3 dni) niż zalecane do 3,15 mg zasady pramipeksolu (4,5 mg soli) na dobę, obserwowano występowanie podwyższonego ciśnienia tętniczego i tętna. Działania te nie występowały w badaniach z udziałem pacjentów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu choroby Parkinsona

Pramipeksol łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe idiopatycznej choroby Parkinsona. Badania kliniczne kontrolowane placebo objęły około 1800 pacjentów w fazach I-V Hoehna i Yahra leczonych pramipeksolem. W tym około 1000 pacjentów było w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i z powikłaniami ruchowymi.

We wczesnym i zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, skuteczność pramipeksolu w kontrolowanych badaniach klinicznych utrzymywała się przez około sześć miesięcy. W otwartych badaniach podtrzymujących, trwających przez ponad trzy lata, nie obserwowano oznak zmniejszenia skuteczności.

W kontrolowanym badaniu klinicznym z podwójną ślepą próbą, trwającym 2 lata, początkowe leczenie pramipeksolem znacząco opóźniło wystąpienie powikłań ruchowych oraz zmniejszyło częstość ich występowania w porównaniu z początkowym leczeniem lewodopą. To opóźnienie wystąpienia powikłań ruchowych po zastosowaniu pramipeksolu, powinno być porównywane w stosunku do stopnia poprawy funkcji motorycznych po stosowaniu w leczeniu początkowym lewodopy (mierzonej jako średnią zmianę punktacji w skali UPDRS). Ogólnie, częstość występowania omamów i senności jest większa w fazie zwiększania dawki w grupie przyjmującej pramipeksol. Nie było jednak znaczącej różnicy w fazie podtrzymującej. Te fakty należy wziąć pod uwagę podczas rozpoczynania leczenia pramipeksolem u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Bezpieczeństwo i skuteczność pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu choroby Parkinsona oceniano w wielonarodowym programie składającym się z trzech randomizowanych badań kontrolowanych. Dwa badania przeprowadzono z udziałem pacjentów z wczesną chorobą Parkinsona, a jedno - z udziałem pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Przewagę pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nad placebo wykazano po 18 tygodniach leczenia, zarówno pod względem pierwszorzędowych (ocena punktowa w skali UPDRS część II+III), jak i kluczowych drugorzędowych (odsetek odpowiedzi według CGI-I i PGI-I) punktów końcowych skuteczności w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem łącznie 539 pacjentów z wczesną chorobą Parkinsona. Utrzymywanie się skuteczności wykazano u pacjentów leczonych przez 33 tygodnie. Pramipeksol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu był nie gorszy niż pramipeksol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, co wykazano na podstawie oceny punktowej w skali UPDRS część II+III po 33 tygodniach.

W podwójnie ślepych badaniach klinicznych, kontrolowanych placebo z udziałem łącznie 517 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, przyjmujących jednocześnie lewodopę, wykazano przewagę pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nad placebo po 18 tygodniach leczenia, zarówno pod względem pierwszorzędowych (ocena punktowa UPDRS część II+III), jak i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności.

Skuteczność i tolerancję zmiany od następnego dnia z pramipeksolu w postaci tabletek na pramipeksol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w tej samej dawce dobowej oceniano w podwójnie ślepych badaniach klinicznych u pacjentów z wczesną chorobą Parkinsona.

Skuteczność utrzymywała się u 87 spośród 103 pacjentów, u których dokonano zmiany leku na pramipeksol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Spośród tych 87 pacjentów, u 82,8% nie zmieniono dawki, u 13,8% dawka została zwiększona, a u 3,4% pacjentów zmniejszono dawkę. U połowy spośród 16 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów trwałej skuteczności według oceny w skali UPDRS część II+III, zmiana w porównaniu z wartością początkową nie była uznawana za klinicznie znaczącą.

Tylko u jednego pacjenta, u którego dokonano zmiany leku na pramipeksol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, wystąpiło działanie niepożądane prowadzące do konieczności odstawienia leczenia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań pramipeksolu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pramipeksol jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna jest większa niż 90%.

W badaniu klinicznym I fazy, w którym oceniano pramipeksol w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu oraz w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu przyjmowany na czczo, stężenie minimalne i maksymalne w osoczu (C_{min} , C_{max}) oraz pole pod krzywą (AUC) tej samej dawki dobowej pramipeksolu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu podawanym raz na dobę oraz pramipeksolu w tabletkach podawanym trzy razy na dobę były równoważne.

Podawanie raz na dobę pramipeksolu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu powoduje rzadsze występowanie wahań stężenia osoczkowego pramipeksolu w ciągu 24 godzin w porównaniu do podawania pramipeksolu w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu trzy razy na dobę.

Maksymalne stężenie w osoczu następuje po około 6 godzinach po podaniu pramipeksolu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Stan nasycenia jest osiągnięty po około 5 dniach ciągłego podawania leku.

Jednoczesne podawanie leku z jedzeniem nie wpływa generalnie na biodostępność pramipeksolu. U zdrowych ochotników spożycie posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu powodowało wzrost stężenia maksymalnego (C_{max}) o około 24% po podaniu pojedynczej dawki i około 20% po podaniu wielu dawek oraz wydłużało czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia o około 2 godziny. Zwiększenie C_{max} nie jest uznawane za istotne klinicznie. W badaniach klinicznych III fazy, które miały na celu określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pramipeksolu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, pacjentom zalecano przyjmowanie badanego leku bez względu na posiłki.

Mimo, że masa ciała nie wpływa na AUC, stwierdzono, że ma ona wpływ na objętość dystrybucji, a tym samym na maksymalne stężenie C_{max} . Masa ciała obniżona o 30 kg powoduje wzrost C_{max} o 45%. Jednakże w badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z chorobą Parkinsona nie zaobserwowano żadnego klinicznie znaczącego wpływu masy ciała na skuteczność terapeutyczną i tolerancję pramipeksolu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu.

Pramipeksol wykazuje farmakokinetykę liniową i niewielkie różnice osobnicze stężeń w osoczu u poszczególnych pacjentów.

Dystrybucja

U ludzi, stopień wiązania pramipeksolu z białkami osocza jest bardzo mały (<20%), a objętość dystrybucji jest duża (400 l). U szczurów obserwowano duże stężenie w tkance mózgowej (około ośmiokrotnie większe w porównaniu do osocza krwi).

Metabolizm

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Eliminacja

Niezmieniony pramipeksol wydalany jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C¹⁴ jest wydalane przez nerki, podczas gdy z kałem, mniej niż 2%. Całkowity klirens pramipeksolu wynosi około 500 ml/min, a klirens nerkowy wynosi około 400 ml/min. Okres półtrwania (t_{1/2}) zmienia się od 8 godzin u osób młodych do 12 godzin u osób w wieku podeszłym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały, że pramipeksol wywiera działanie czynnościowe, głównie dotyczące ośrodkowego układu nerwowego i żeńskiego układu rozrodczego, co prawdopodobnie wynika z nadmiernego działania farmakodynamicznego pramipeksolu.

Zaobserwowano obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego krwi oraz zmniejszenie częstości akcji serca u świnek miniaturowych, a u małąp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogenicznie u szczurów ani królików, ale był embriotoksyczny u szczurów po zastosowaniu dawek toksycznych u matek. Ze względu na dobór gatunków zwierząt i ograniczoną liczbę badanych parametrów, szkodliwy wpływ pramipeksolu na ciążę oraz na płodność u samców nie zostały w pełni wyjaśnione.

Zaobserwowano opóźnienie rozwoju płciowego u szczurów, tj. opóźnienie oddzielania napletka i ukształtowania wejścia pochwy. Znaczenie tego faktu dla ludzi jest nieznane.

Pramipeksol nie wykazywał działania genotoksycznego. W badaniach rakotwórczości u samców szczurów wystąpiły gruczolaki i rozrost komórek Leydiga, co można wyjaśnić hamującym działaniem pramipeksolu na wydzielanie prolaktyny. To zjawisko nie ma klinicznego znaczenia dla ludzi. To samo badanie wykazało, że dawki pramipeksolu 2 mg/kg (soli) i większe wiązały się z degeneracją siatkówki u szczurów albinosów. Nie obserwowano tego działania u szczurów zabarwionych, ani w czasie trwającego dwa lata badania nad rakotwórczością u myszy albinosów, ani u innych badanych gatunków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (folia OPA/Aluminium/środek osuszający/PE-Aluminium): 10, 30, 90 i 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Oprymeia 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/026
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/027
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/028
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/029

Oprymeia 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/030
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/031
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/032
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/033

Oprymeia 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/034
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/035
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/036
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/037

Oprymeia 1,57 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/038
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/039
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/040
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/041

Oprymeia 2,1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/042
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/043
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/044
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/045

Oprymeia 2,62 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/046
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/047
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/048
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/049

Oprymeia 3,15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/050
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/051
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/052
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/053

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 września 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwietnia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zestaw rozpoczynający leczenie

Oprymea 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Oprymea 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Oprymea 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Oprymea 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,26 mg pramipeksolu (w postaci 0,375 mg jednowodnego dwuchlorowodoru pramipeksolu).

Oprymea 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,52 mg pramipeksolu (w postaci 0,75 mg jednowodnego dwuchlorowodoru pramipeksolu).

Oprymea 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1,05 mg pramipeksolu (w postaci 1,5 mg jednowodnego dwuchlorowodoru pramipeksolu).

Uwaga:

Dawki pramipeksolu, zgodnie z publikacjami w piśmiennictwie, odnoszą się do postaci soli. Wobec tego, dawki będą podane zarówno dla pramipeksolu - zasady, jak i dla soli pramipeksolu (w nawiasach).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

0,26 mg: Białe lub prawie białe, z możliwymi plamkami, okrągłe (średnica 10 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi brzegami, z nadrukowanym „P1” po jednej stronie.

0,52 mg: Białe lub prawie białe, z możliwymi plamkami, okrągłe (średnica 10 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi brzegami, z nadrukowanym „P2” po jednej stronie.

1,05 mg: Białe lub prawie białe, z możliwymi plamkami, okrągłe (średnica 10 mm), lekko obustronnie wypukłe tabletki ze ściętymi brzegami, z nadrukowanym „P3” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oprymea jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania - zjawisko „on-off”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Oprymea tabletki o przedłużonym uwalnianiu są postacią doustną pramipeksolu do przyjmowania raz

na dobę.

Leczenie początkowe

Dawki powinny być stopniowo zwiększane co 5-7 dni, od dawki początkowej 0,26 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę. Dawkowanie należy zwiększać do osiągnięcia największej skuteczności leczenia pacjentom, u których nie przewiduje się wystąpienia działań niepożądanych przekraczających próg tolerancji.

Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Oprymeaa tabletki o przedłużonym uwalnianiu		
Tydzień	Dawka dobową (mg zasady)	Dawka dobową (mg soli)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Jeśli konieczne jest dalsze zwiększenie dawki, należy ją zwiększać o 0,52 mg zasady (0,75 mg soli) w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 3,15 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Należy jednak zaznaczyć, że po dawkach większych niż 1,05 mg zasady (1,5 mg soli) na dobę zwiększa się ryzyko wystąpienia senności (patrz punkt 4.8).

Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Oprymeaa w tabletkach mogą zmienić je od następnego dnia na produkt leczniczy Oprymeaa tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w tej samej dawce dobowej. Po zmianie leku na produkt leczniczy Oprymeaa tabletki o przedłużonym uwalnianiu dawkę można dostosować w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie (patrz punkt 5.1).

Leczenie podtrzymujące

Dawka indywidualna pramipeksolu powinna mieścić się w przedziale od 0,26 mg zasady (0,375 mg soli) do maksymalnie 3,15 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Podczas zwiększania dawki w głównych badaniach, skuteczność była obserwowana począwszy od dawki dobowej 1,05 mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane z uwzględnieniem odpowiedzi klinicznej i występowania działań niepożądanych. W badaniach klinicznych około 5% pacjentów otrzymywało produkt w dawkach mniejszych niż 1,05 mg zasady (1,5 mg soli). W zaawansowanej chorobie Parkinsona dawki pramipeksolu większe niż 1,05 mg zasady (1,5 mg soli) na dobę mogą być odpowiednie dla pacjentów, u których zamierza się zmniejszyć dawki lewodopy. Zaleca się, aby dawka lewodopy była zmniejszana w czasie zwiększania dawki oraz leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Oprymeaa, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta (patrz punkt 4.5).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki, produkt leczniczy Oprymeaa tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjąć w ciągu 12 godzin po zaplanowanym czasie przyjęcia leku. Po 12 godzinach, pominiętą dawkę należy opuścić i przyjąć kolejną dawkę następnego dnia o zwykłej porze.

Przerwanie leczenia

Nagle przerwanie leczenia dopaminergicznego może doprowadzić do pojawienia się złośliwego zespołu neuroleptycznego lub zespołu odstawienia agonisty dopaminy. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,52 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę, aż do zmniejszenia dawki dobowej do 0,52 mg zasady (0,75 mg soli). Od tego momentu dawkę należy zmniejszać o 0,26 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę (patrz punkt 4.4). Zespół odstawienia agonisty dopaminy może wystąpić również w trakcie stopniowego zmniejszania dawki i może być konieczne tymczasowe zwiększenie dawki przed jej ponownym zmniejszeniem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Wydalenie pramipeksolu jest zależne od czynności nerek. Zaleca się następujący schemat dawkowania w celu rozpoczęcia leczenia:

Pacjenci z klirensiem kreatyniny większym niż 50 ml/min nie wymagają zmniejszenia dawki dobowej, ani częstotści dawkowania.

U pacjentów z klirensem kreatyniny pomiędzy 30 ml/min a 50 ml/min początkowa dawka dobową powinna wynosić 0,26 mg produktu leczniczego Oprymeaa tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawana co drugi dzień. Należy zachować ostrożność oraz przeprowadzić dokładną ocenę odpowiedzi na leczenie oraz tolerancji przed zwiększeniem dawki dobowej po jednym tygodniu. Jeśli konieczne jest dalsze zwiększenie dawki, dawka powinna być zwiększana o 0,26 mg zasady pramipeksolu w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 1,57 mg zasady pramipeksolu (2,25 mg soli) na dobę.

Leczenie pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min produktem Oprymeaa tabletki o przedłużonym uwalnianiu nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie pacjentów. Należy rozważyć stosowanie produktu Oprymeaa w tabletkach.

Jeśli czynność nerek ulega pogorszeniu w czasie leczenia podtrzymującego, należy przestrzegać powyższych zaleceń.

Zaburzenia czynności wątroby

Prawdopodobnie nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby, ponieważ około 90% wchłoniętej substancji czynnej wydalane jest przez nerki. Jednakże potencjalny wpływ niewydolności wątroby na farmakokinetykę produktu Oprymeaa nie został zbadany.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Oprymeaa u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Stosowanie produktu leczniczego Oprymeaa tabletki o przedłużonym uwalnianiu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe we wskazaniu - choroba Parkinsona.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą; tabletek nie wolno przegryzać, dzielić ani kruszyć. Tabletki można przyjmować niezależnie od posiłków, codziennie o tej samej porze dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z chorobą Parkinsona z zaburzeniami czynności nerek zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Oprymeaa, zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

Omamy

Omamy są znanym objawem, który może wystąpić podczas leczenia agonistami dopaminy i lewodopą. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia omamów (głównie wzrokowych).

Dyskineza

W zaawansowanej chorobie Parkinsona, w leczeniu skojarzonym z lewodopą, mogą wystąpić dyskinezy w czasie początkowego zwiększania dawki produktu leczniczego Oprymeaa. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Dystonia

Dystonię osiową, w tym objaw antecollis, kamptokormię i *Pleurothotonus* (zespół krzywej wieży w Pizie), zgłaszano sporadycznie u pacjentów z chorobą Parkinsona po rozpoczęciu podawania pramipeksolu lub stopniowego zwiększania jego dawki. Chociaż dystonia może być objawem choroby Parkinsona, ale u tych pacjentów objawy zmniejszyły się po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu pramipeksolu. Jeśli dystonia wystąpi, należy przeanalizować schemat przyjmowania leku dopaminergicznego i rozważyć modyfikację dawki pramipeksolu.

Nagle zasypianie i senność

Podczas leczenia pramipeksolem obserwowano senność i epizody nagłego zasypiania, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Epizody nagłego zasypiania w czasie aktywności dziennej, w niektórych przypadkach nieświadomione i bez objawów ostrzegawczych, występowały niezbyt często. Pacjentów należy o tym poinformować i przestrzec, aby zachowywali ostrożność prowadząc pojazdy lub obsługując maszyny w czasie leczenia produktem leczniczym Oprymea. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizody nagłego zaśnięcia, muszą zrezygnować z prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Ponadto, można rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia pramipeksolem. Ze względu na możliwe działanie addycyjne, należy zalecać ostrożność, jeśli pacjent przyjmuje inne produkty lecznicze uspokajające lub spożywa alkohol podczas leczenia pramipeksolem (patrz punkty 4.5, 4.7 oraz 4.8).

Zaburzenia kontroli impulsów

Należy regularnie monitorować pacjentów pod względem rozwoju zaburzeń kontroli impulsów. Należy ostrzec pacjentów i opiekunów, że u pacjentów otrzymujących agonistów dopaminy, w tym produkt leczniczy Oprymea, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, wzrost popędu płciowego, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w przypadku rozwoju takich objawów.

Stan pobudzenia maniakalnego i majaczenie

Pacjentów należy systematycznie monitorować celem wykrycia rozwijającego się stanu pobudzenia maniakalnego i majaczenia. Pacjentów i opiekunów należy poinformować, że u pacjentów leczonych pramipeksolem wystąpić może stan pobudzenia maniakalnego i majaczenie. Jeżeli wystąpią takie objawy, należy rozważyć zmniejszenie dawki/stopniowe odstawienie leku.

Pacjenci z zaburzeniami psychiatrycznymi

Pacjenci z zaburzeniami psychiatrycznymi mogą być leczeni agonistami dopaminy wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Należy unikać jednoczesnego podawania przeciwpsychotycznych produktów leczniczych z pramipeksolem (patrz punkt 4.5).

Kontrola okulistyczna

Zalecana jest kontrola okulistyczna w regularnych odstępach czasu lub jeśli występują zaburzenia widzenia.

Ciężkie choroby układu krążenia

W przypadku ciężkiej choroby sercowo-naczyniowej należy zachować ostrożność. Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, szczególnie na początku leczenia, ze względu na związane z leczeniem dopaminergicznym ryzyko wystąpienia hipotonii ortostatycznej.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Informowano o objawach wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny w przypadku nagłego przerwania leczenia dopaminergicznego (patrz punkt 4.2).

Zespół odstawienia agonisty dopaminy (ang. *dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS*)

Podczas stosowania agonistów dopaminy, w tym pramipeksolu, zgłaszano występowanie DAWS (patrz punkt 4.8). W celu przerwania leczenia u pacjentów z chorobą Parkinsona należy stopniowo zmniejszać dawkę pramipeksolu (patrz punkt 4.2). Ograniczone dane wskazują, że pacjenci z zaburzeniami kontroli impulsów i otrzymujący duże dawki dobowe i (lub) duże skumulowane dawki agonistów dopaminy mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia DAWS. Objawy odstawienia mogą obejmować apatię, niepokój, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból oraz brak reakcji na lewodopę. Należy poinformować pacjentów o potencjalnych objawach odstawienia przed rozpoczęciem stopniowego zmniejszania dawki lub przerwaniem stosowania pramipeksolu. Pacjentów należy ściśle monitorować podczas stopniowego zmniejszania dawki i przerywania leczenia. W razie ciężkich i (lub) utrzymujących się objawów odstawienia można rozważyć ponowne tymczasowe

podawanie pramipeksolu stosując najmniejszą skuteczną dawkę.

Pozostałości w kale

Niektórzy pacjenci zgłaszali obecność pozostałości przypominających tabletki o przedłużonym uwalnianiu Oprymeaa w niezmięnionej postaci w kale. Jeśli pacjent zgłosi tego typu obserwację, lekarz powinien ponownie ocenić odpowiedź pacjenta na leczenie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wiązanie z białkami osocza

Pramipeksol u ludzi w bardzo małym stopniu wiąże się z białkami osocza (<20%) oraz w niewielkim stopniu ulega biotransformacji. Dlatego też wystąpienie interakcji z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ leki przeciwocholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z lekami przeciwocholinergicznymi nie były badane. Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych z selegiliną i lewodopą.

Leki hamujące/konkurencyjne w aktywnej eliminacji nerkowej

Cymetydyna zmniejsza klirens nerkowy pramipeksolu o około 34%, prawdopodobnie poprzez hamowanie wydzielniczego systemu transportu kationów w kanalikach nerkowych. W związku z tym, produkty lecznicze, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalane tą drogą, takie jak cymetydyna, amantadyna, meksyletyna, zydowudyna, cisplatyna, chinina i prokainamid, mogą wzajemnie oddziaływać z pramipeksolem, powodując zmniejszenie klirensu pramipeksolu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu w przypadku, gdy produkt leczniczy Oprymeaa podawany jest jednocześnie z tymi produktami leczniczymi.

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania produktu leczniczego Oprymeaa w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych produktów leczniczych przeciw parkinsonizmowi były utrzymywane na stałym poziomie przy jednoczesnym zwiększaniu dawki produktu leczniczego Oprymeaa.

Ze względu na możliwe działanie addycyjne należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne produkty lecznicze o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem (patrz punkty 4.4, 4.7 oraz 4.8).

Przeciwpyschotyczne produkty lecznicze

Należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpyschotycznych z pramipeksolem (patrz punkt 4.4), np. jeśli spodziewane jest działanie antagonistyczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wpływ na ciążę i laktację u człowieka nie był badany. Pramipeksol nie wykazywał działania teratogennego u szczurów ani królików, działał jednak embriotoksycznie u szczurów w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Oprymeaa nie stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Ponieważ leczenie pramipeksolem hamuje wydzielanie prolaktyny u kobiet, można spodziewać się zahamowania laktacji. Nie badano czy pramipeksol jest wydzielany z mlekiem kobiecym. U szczurów po podaniu substancji czynnej znakowanej izotopem, radioaktywność była większa w mleku niż w osoczu.

Ze względu na brak danych dotyczących ludzi, produktu leczniczego Oprymeaa nie stosować podczas karmienia piersią. W przypadku, jeżeli jego stosowanie jest konieczne, należy przerwać karmienie

piersią.

Płodność

Nie przeprowadzono badań określających wpływ na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach, pramipeksol wpływał na fazę cyklu płciowego i zmniejszał płodność samic, zgodnie z oczekiwaniem dla leku z grupy agonistów dopaminy. Badania te nie wykazały jednak pośredniego lub bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność u samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Oprymeia może w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Mogą wystąpić omamy oraz senność.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Oprymeia, u których stwierdzono występowanie senności i (lub) przypadków nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i wykonywania czynności, w których stan zmniejszonej uwagi może narazić ich lub inne osoby na ryzyko obrażeń lub śmierci (np. podczas obsługiwanie maszyn), dopóki takie nawracające epizody i senność nie ustąpią (patrz również punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, obejmujących łącznie 1778 pacjentów z chorobą Parkinsona otrzymujących pramipeksol i 1297 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane zgłaszano często w obu grupach. Wśród pacjentów otrzymujących pramipeksol i placebo co najmniej jedno działanie niepożądane zgłaszało odpowiednio 67% i 54% pacjentów.

Większość działań niepożądanych zwykle pojawia się na wczesnym etapie leczenia i większość z nich ustępuje, nawet w przypadku kontynuowania leczenia.

W ramach klasyfikacji układów narządowych, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), stosując poniższą skalę: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi u pacjentów z chorobą Parkinsona, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, omamy, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg soli pramipeksolu na dobę (patrz punkt 4.2). Częściej występującym działaniem niepożądanym leku w przypadku skojarzonego podawania z lewodopą była dyskineza. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Układ narządowy	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			zapalenie płuc		
Zaburzenia endokrynologiczne			nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹		

Zaburzenia psychiczne		bezsenna omamy koszmary senne splątanie objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne	kompulsywne zakupy patologiczne uzależnienie od hazardu niepokój ruchowy hiperseksualność urojenia zaburzenia libido paranoja majaczenie niepohamowany apetyt ¹ żarłoczność ¹	stan pobudzenia maniakalnego	
Zaburzenia układu nerwowego	senność zawroty głowy dyskinezy	ból głowy	epizody nagłego zasypiania amnezja hiperkinezja omdlenia		
Zaburzenia oka		zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie niewyraźne widzenie pogorszenie ostrości wzroku			
Zaburzenia serca			niewydolność serca ¹		
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			duszność czkawka		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	zaparcia wymioty			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			nadwrażliwość świąd wysypka		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie obrzęk obwodowy			zespół odstawienia agonisty dopaminy, w tym apatia, niepokój, depresja, zmęczenie, pocenie się i ból
Badania diagnostyczne		zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu	zwiększenie masy ciała		

¹Działanie niepożądane wystąpiło w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Można stwierdzić z 95% pewnością, że częstość występowania tego działania nie jest większa niż „niezbyt często”, a może być niższa. Precyzyjne oszacowanie częstości występowania jest niemożliwe, ponieważ działanie niepożądane nie wystąpiło w bazie danych badań klinicznych obejmującej 2762 pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych pramipeksolem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Senność

Pramipeksol jest często związany z sennością i niezbyt często z nadmierną sennością dzienną oraz epizodami nagłego zasypiania (patrz również punkt 4.4).

Zaburzenia libido

Pramipeksol może być niezbyt często związany z zaburzeniami popędu płciowego (zwiększenie lub zmniejszenie libido).

Zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, wzrost popędu płciowego, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem leczniczym Oprymeia (patrz punkt 4.4).

W przekrojowym retrospektywnym przesiewowym badaniu porównawczym przypadków, obejmującym 3090 pacjentów z chorobą Parkinsona, u 13,6% wszystkich pacjentów przyjmujących leki dopaminergiczne oraz inne niż dopaminergiczne występowały objawy zaburzenia kontroli impulsów w ciągu ostatnich sześciu miesięcy. Obserwowane objawy obejmowały patologiczne uzależnienie od hazardu, kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt oraz kompulsywne zachowania seksualne (hiperseksualność). Potencjalne niezależne czynniki ryzyka zaburzeń kontroli impulsów obejmowały stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek leków dopaminergicznych, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan wolny oraz spontanicznie zgłaszane uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

Zespół odstawienia agonisty dopaminy

Podczas stopniowego zmniejszania dawki lub przerywania leczenia agonistami dopaminy, w tym pramipeksolem, mogą wystąpić pozamotoryczne działania niepożądane. Objawy obejmują apatię, niepokój, depresję, zmęczenie, pocenie się i ból (patrz punkt 4.4).

Niewydolność serca

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących pramipeksol zgłaszano przypadki niewydolności serca. W badaniu farmakoepidemiologicznym wykazano, że stosowanie pramipeksolu było związane z podwyższonym ryzykiem niewydolności serca, w porównaniu do braku użycia pramipeksolu (współczynnik ryzyka 1,86; 95% CI; 1,21-2,85).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ciężkiego przedawkowania. Spodziewane działania niepożądane mogą być związane z profilem farmakodynamicznym agonisty dopaminy i obejmować nudności, wymioty, hiperkinezy, omamy, pobudzenie i niedociśnienie tętnicze.

Postępowanie w razie przedawkowania

Nie ma ustalonego antidotum w przypadku przedawkowania agonisty dopaminy. Jeśli występują objawy pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego, może być wskazany środek neuroleptyczny. Postępowanie po przedawkowaniu może wymagać zastosowania ogólnego leczenia objawowego włącznie z płukaniem żołądka, dożylnym podaniem płynów, podaniem węgla aktywnego i monitorowaniem elektrokardiograficznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwparkinsonowskie, agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC05.

Mechanizm działania

Pramipeksol jest agonistą dopaminy, wiążącym się wysoce selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D2, spośród których ma największe powinowactwo do receptorów D3, wykazując pełną istotną aktywność.

Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzenie receptorów dopaminy w ciele prążkowym. Badania na zwierzętach wykazały, że pramipeksol hamuje syntezę, uwalnianie i przemianę dopaminy.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach u ludzi (przeprowadzonych z udziałem ochotników) obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny. W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników, u których dawki pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu zwiększano szybciej (co 3 dni) niż zalecane do 3,15 mg zasady pramipeksolu (4,5 mg soli) na dobę, obserwowano występowanie podwyższonego ciśnienia tętniczego i tętna. Działania te nie występowały w badaniach z udziałem pacjentów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu choroby Parkinsona

Pramipeksol łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe idiopatycznej choroby Parkinsona. Badania kliniczne kontrolowane placebo objęły około 1800 pacjentów w fazach I-V Hoehna i Yahra leczonych pramipeksolem. W tym około 1000 pacjentów było w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i z powikłaniami ruchowymi.

We wczesnym i zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, skuteczność pramipeksolu w kontrolowanych badaniach klinicznych utrzymywała się przez około sześć miesięcy. W otwartych badaniach podtrzymujących, trwających przez ponad trzy lata, nie obserwowano oznak zmniejszenia skuteczności.

W kontrolowanym badaniu klinicznym z podwójną ślepą próbą, trwającym 2 lata, początkowe leczenie pramipeksolem znacząco opóźniło wystąpienie powikłań ruchowych oraz zmniejszyło częstość ich występowania w porównaniu z początkowym leczeniem lewodopą. To opóźnienie wystąpienia powikłań ruchowych po zastosowaniu pramipeksolu, powinno być porównywane w stosunku do stopnia poprawy funkcji motorycznych po stosowaniu w leczeniu początkowym lewodopy (mierzonej jako średnią zmianę punktacji w skali UPDRS). Ogólnie, częstość występowania omamów i senności jest większa w fazie zwiększania dawki w grupie przyjmującej pramipeksol. Nie

było jednak znaczącej różnicy w fazie podtrzymującej. Te fakty należy wziąć pod uwagę podczas rozpoczynania leczenia pramipeksolem u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Bezpieczeństwo i skuteczność pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w leczeniu choroby Parkinsona oceniano w wielonarodowym programie składającym się z trzech randomizowanych badań kontrolowanych. Dwa badania przeprowadzono z udziałem pacjentów z wczesną chorobą Parkinsona, a jedno - z udziałem pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona.

Przewagę pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nad placebo wykazano po 18 tygodniach leczenia zarówno pod względem pierwszorzędowych (ocena punktowa w skali UPDRS część II+III), jak i kluczowych drugorzędowych (odsetek odpowiedzi według CGI-I i PGI-I) punktów końcowych skuteczności w podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem łącznie 539 pacjentów z wczesną chorobą Parkinsona. Utrzymywanie się skuteczności wykazano u pacjentów leczonych przez 33 tygodnie. Pramipeksol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu był nie gorszy niż pramipeksol w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, co wykazano na podstawie oceny punktowej w skali UPDRS część II+III po 33 tygodniach.

W podwójnie ślepych badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem łącznie 517 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, przyjmujących jednocześnie lewodopę, wykazano przewagę pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu nad placebo po 18 tygodniach leczenia, zarówno pod względem pierwszorzędowych (ocena punktowa UPDRS część II+III), jak i kluczowych drugorzędowych punktów końcowych skuteczności.

Skuteczność i tolerancję zmiany od następnego dnia z pramipeksolu w postaci tabletek na pramipeksol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu w tej samej dawce dobowej oceniano w podwójnie ślepych badaniu klinicznym u pacjentów z wczesną chorobą Parkinsona.

Skuteczność utrzymywała się u 87 spośród 103 pacjentów, u których dokonano zmiany leku na pramipeksol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Spośród tych 87 pacjentów, u 82,8% nie zmieniono dawki, u 13,8% dawka została zwiększona, a u 3,4% pacjentów zmniejszono dawkę. U połowy spośród 16 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów trwałej skuteczności według oceny w skali UPDRS część II+III, zmiana w porównaniu z wartością początkową, nie była uznawana za klinicznie znaczącą.

Tylko u jednego pacjenta, u którego dokonano zmiany leku na pramipeksol w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu, wystąpiło działanie niepożądane prowadzące do konieczności odstawienia leczenia.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań pramipeksolu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Parkinsona (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pramipeksol jest całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna jest większa niż 90%.

W badaniu klinicznym I fazy, w którym oceniano pramipeksol w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu oraz w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu przyjmowany na czczo, stężenie minimalne i maksymalne w osoczu (C_{min} , C_{max}) oraz pole pod krzywą (AUC) tej samej dawki dobowej pramipeksolu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu podawanym raz na dobę oraz pramipeksolu w tabletkach podawanym trzy razy na dobę były równoważne.

Podawanie raz na dobę pramipeksolu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu powoduje rzadsze występowanie wahań stężenia osoczkowego pramipeksolu w ciągu 24 godzin w porównaniu do podawania pramipeksolu w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu trzy razy na dobę.

Maksymalne stężenie w osoczu następuje po około 6 godzinach po podaniu pramipeksolu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Stan nasycenia jest osiągnięty po około 5 dniach ciągłego podawania leku.

Jednoczesne podawanie leku z jedzeniem nie wpływa generalnie na biodostępność pramipeksolu. U zdrowych ochotników spożycie posiłku o wysokiej zawartości tłuszczu powodowało wzrost stężenia maksymalnego (C_{max}) o około 24% po podaniu pojedynczej dawki i około 20% po podaniu wielu dawek oraz wydłużało czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia o około 2 godziny. Zwiększenie C_{max} nie jest uznawane za istotne klinicznie. W badaniach klinicznych III fazy, które miały na celu określenie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności pramipeksolu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, pacjentom zalecano przyjmowanie badanego leku bez względu na posiłki.

Mimo, że masa ciała nie wpływa na AUC, stwierdzono, że ma ona wpływ na objętość dystrybucji, a tym samym na maksymalne stężenie C_{max} . Masa ciała obniżona o 30 kg powoduje wzrost C_{max} o 45%. Jednakże w badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z chorobą Parkinsona nie zaobserwowano żadnego klinicznie znaczącego wpływu masy ciała na skuteczność terapeutyczną i tolerancję pramipeksolu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu.

Pramipeksol wykazuje farmakokinetykę liniową i niewielkie różnice osobnicze stężeń w osoczu u poszczególnych pacjentów.

Dystrybucja

U ludzi, stopień wiązania pramipeksolu z białkami osocza jest bardzo mały (<20%), a objętość dystrybucji jest duża (400 l). U szczurów obserwowano duże stężenie w tkance mózgowej (około ośmiokrotnie większe w porównaniu do osocza krwi).

Metabolizm

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Eliminacja

Niezmieniony pramipeksol wydalany jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C^{14} jest wydalane przez nerki, podczas gdy z kałem, mniej niż 2%. Całkowity klirens pramipeksolu wynosi około 500 ml/min, a klirens nerkowy wynosi około 400 ml/min. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) zmienia się od 8 godzin u osób młodych do 12 godzin u osób w wieku podeszłym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały, że pramipeksol wywiera działanie czynnościowe, głównie dotyczące ośrodkowego układu nerwowego i żeńskiego układu rozrodczego, co prawdopodobnie wynika z nadmiernego działania farmakodynamicznego pramipeksolu.

Zaobserwowano obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego krwi oraz zmniejszenie częstości akcji serca u świnek miniaturowych, a u małąp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogenicznie u szczurów ani królików, ale był embriotoksyczny u szczurów po zastosowaniu dawek toksycznych u matek. Ze względu na dobór gatunków zwierząt i ograniczoną liczbę badanych parametrów, szkodliwy wpływ pramipeksolu na ciążę oraz na płodność u samców nie zostały w pełni wyjaśnione.

Zaobserwowano opóźnienie rozwoju płciowego u szczurów, tj. opóźnienie oddzielania napletka i ukształtowania wejścia pochwy. Znaczenie tego faktu dla ludzi jest nieznane.

Pramipeksol nie wykazywał działania genotoksycznego. W badaniach rakotwórczości u samców szczurów wystąpiły gruczolaki i rozrost komórek Leydiga, co można wyjaśnić hamującym działaniem pramipeksolu na wydzielanie prolaktyny. To zjawisko nie ma klinicznego znaczenia dla ludzi. To samo badanie wykazało, że dawki pramipeksolu 2 mg/kg (soli) i większe wiązały się z degeneracją

siatkówki u szczurów albinosów. Nie obserwowano tego działania u szczurów zabarwionych, ani w czasie trwającego dwa lata badania nad rakotwórczością u myszy albinosów, ani u innych badanych gatunków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza
Skrobia kukurydziana
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

3-tygodniowy zestaw rozpoczynający leczenie

Bliстер (folia OPA/Aluminium/środek osuszający/PE-Aluminium): 21 tabletek o przedłużonym uwalnianiu (3 blistry po 7 tabletek):

- 7 tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 0,26 mg
- 7 tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 0,52 mg
- 7 tabletek o przedłużonym uwalnianiu o mocy 1,05 mg

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21 tabletek o przedłużonym uwalnianiu: EU/1/08/469/054

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 września 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwietnia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.