

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 0,088 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki 0,088 mg zawiera pramipeksolu (w postaci 0,125 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).

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, okrągłe tabletki, ze ściętymi brzegami, z nadrukiem "P6" na jednej stronie tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oprymeia jest wskazany 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

Choroba Parkinsona

Dawkę dobową podaje się w trzech równo podzielonych dawkach.

Leczenie początkowe

Dawki powinny być stopniowo zwiększane co 5 - 7 dni, od dawki początkowej 0,264 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 dawkowania produktu leczniczego Oprymeia				
Tydzień	Dawka (mg zasady)	Całkowita dawka dobową (mg zasady)	Dawka (mg soli)	Całkowita dawka dobową (mg soli)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3x 0,5	1,50

Jeśli konieczne jest dalsze zwiększenie dawki dobowej, dawka powinna być zwiększana o 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 3,3 mg zasady

(4,5 mg soli) na dobę.

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

Leczenie podtrzymujące

Dawka indywidualna powinna mieścić się w przedziale od 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) do maksymalnie 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Podczas zwiększania dawki, w trzech głównych badaniach, skuteczność była obserwowana począwszy od dawki dobowej 1,1 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 pramipeksol w dawkach mniejszych niż 1,1 mg (1,5 mg soli). W zaawansowanej chorobie Parkinsona dawki większe niż 1,1 mg (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 Opryme, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia

Nagłe przerwanie leczenia dopaminergicznego może doprowadzić do pojawienia się złośliwego zespołu neuroleptycznego. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę aż do zmniejszenia dawki dobowej do 0,54 mg zasady (0,75 mg soli). Od tego momentu dawkę należy zmniejszać o 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami 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 klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min, początkowa dawka dobową produktu leczniczego Opryme powinna być podawana w dwóch podzielonych dawkach, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) dwa razy na dobę (0,176 mg zasady/0,25 mg soli na dobę). Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,57 mg zasady pramipeksolu (2,25 mg soli).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 20 ml/min, dawka dobową produktu leczniczego Opryme powinna być podawana w pojedynczej dawce, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) na dobę.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,1 mg zasady pramipeksolu (1,5 mg soli).

Jeśli czynność nerek ulega pogorszeniu w czasie leczenia podtrzymującego, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Opryme o taki sam procent, o jaki zmniejszył się klirens kreatyniny, tzn. jeśli klirens kreatyniny zmniejsza się o 30%, to należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Opryme o 30%. Dawka dobową może być podawana w dwóch dawkach podzielonych, jeśli wartość klirensu kreatyniny wynosi pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min oraz w pojedynczej dawce, jeśli wartość klirensu kreatyniny jest mniejsza niż 20 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Opryme u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla użycia produktu leczniczego Opryme w chorobie Parkinsona u dzieci i młodzieży.

Zespół Tourette'a

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Opryme'a u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono profilu skuteczności i bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów. Produktu leczniczego Opryme'a nie należy stosować u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, połykać popijając wodą, tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez.

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 zaburzoną czynnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Opryme'a 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 Opryme'a. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe zasypianie i senność

Podczas terapii pramipeksolem obserwowano senność i epizody nagłego zasypiania, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Rzadko obserwowano epizody nagłego zasypiania w czasie aktywności dziennej, w niektórych przypadkach nieuświadomione i bez objawów ostrzegawczych. Pacjentów należy o tym poinformować i przestrzec, aby zachowywali czujność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn w czasie leczenia produktem leczniczym Opryme'a. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Ponadto, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia pramipeksolem. Ze względu na możliwe działanie addycyjne, należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki o działaniu uspokajającym lub spożywają 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 pramipeksol, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd seksualny, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w razie 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 leków przeciwpyschotycznych 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 poważnej 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).

Zwiększenie

Przypadki opisane w fachowej literaturze sugerują, że stosowanie preparatów dopaminergicznych w leczeniu innego wskazania może spowodować zwiększenie zaburzeń polegające na wcześniejszym występowaniu objawów wieczorem (lub nawet po południu), zwiększeniu ich intensywności oraz występowaniu objawów także w obrębie innych kończyn. Nasilenie objawów było w szczególności przedmiotem ponad 26-tygodniowego badania klinicznego z grupą kontrolną. Wystąpienie nasilenia objawów zaobserwowano u 11,8% pacjentów w grupie przyjmującej pramipeksol (N = 152) oraz u 9,4% pacjentów z grupy placebo (N = 149). Analiza Kaplana-Meiera nie wykazała istotnych różnic w długości czasu do wystąpienia nasilenia objawów pomiędzy grupą przyjmującą pramipeksol a grupą placebo.

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 krwi (< 20 %), oraz w niewielkim stopniu ulega biotransformacji. Dlatego wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ preparaty przeciwocholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z preparatami 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, preparaty, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalone 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 podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania produktu leczniczego Oprymea w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych preparatów 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 leki o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem.

Produkty lecznicze o działaniu przeciwpsychotycznym

Należy unikać jednoczesnego podawania preparatów przeciwpsychotycznych 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 i królików, działał jednak embriotoksycznie u szczurów w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Oprymeia nie należy stosować w okresie ciąży o ile 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 należy stosować w okresie 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 ani bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność u samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oprymeia może w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

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

Oczekiwane działania niepożądane

W przypadku stosowania pramipeksolu oczekiwane są następujące działania niepożądane: nietypowe sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uzależnienie od hazardu: niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyski-neza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości: niepokój ruchowy,,, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w

tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Na podstawie analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, obejmujących łącznie 1923 pacjentów otrzymujących pramipeksol i 1354 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane zgłaszano często w obu grupach. Wśród pacjentów otrzymujących Oprymeia i placebo co najmniej jedno działanie niepożądane zgłaszało odpowiednio 63% i 52% pacjentów.

Tabele 1 oraz 2 przedstawiają częstość występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Działania niepożądane leku przedstawione w tych tabelach wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeskolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, lub w przypadku, gdy zdarzenie to uznane zostało za klinicznie istotne. Jednakże większość najczęstszych działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana, zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała nawet, gdy kontynuowano leczenie.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$).

Choroba Parkinsona, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku 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, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg/dobę (patrz punkt 4.2). Częściej występującymi działaniami niepożądanymi leku w przypadku skojarzonego podawania z lewodopą były dyskinezy. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Tabela 1: Choroba Parkinsona

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakalnego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	Zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyńiowe	
Często	niedociśnienie

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹Działanie niepożądane wystąpiło w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Można stwierdzić z 95% pewnością, że częstość występowania tego działania nie jest większa niż „Niezbyt często”, lecz 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.

Inne wskazania, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku u pacjentów z innymi wskazaniami przyjmujących pramipeksol były nudności, ból głowy i zmęczenie. Nudności i zmęczenie obserwowano częściej u kobiet stosujących pramipeksol (odpowiednio 20,8% i 10,5%) niż u mężczyzn (odpowiednio 6,7% i 7,3%).

Tabela 2: Inne wskazania

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc ¹
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	koszmary senne, bezsenność
Niezbyt często	objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, hiperseksualność oraz patologiczne uzależnienie od hazardu ¹ ; splątanie, urojenia ¹ , halucynacje, żarłoczność ¹ , zaburzenia libido, paranoja ¹ , niepokój ruchowy, stan pobudzenia maniakalnego ¹ , majaczenie ¹
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	zawroty głowy, ból głowy, senność
Niezbyt często	amnezja ¹ , dyskineza, hiperkineza ¹ , epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie
Niezbyt często	obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała

¹ Działanie 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”, lecz może być niższa. Precyzyjne oszacowanie częstości występowania jest niemożliwe, ponieważ działanie niepożądane nie wystąpiło w bazie danych badań klinicznych obejmującej 1395 pacjentów z zespołem niespokojnych nóg leczonych pramipeksolem.

Senność

Pramipeksol związany jest z sennością (8,6%) i czasem z nadmierną sennością dzienną oraz epizodami nagłego zasypiania (0,1%). Patrz również punkt 4.4.

Zaburzenia libido

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

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 Oprymea (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.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ciężkiego przedawkowania. Spodziewane zdarzenia niepożądane mogą być związane z profilem farmakodynamicznym agonisty dopaminy i obejmować: nudności, wymioty, hiperkinezy, omamy, pobudzenie i niedociśnienie tętnicze. 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 ogólnego leczenia objawowego włącznie z płukaniem żołądka,

dożylnym podaniem płynów, podanie węgla aktywowanego 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 faktyczną 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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniach u ludzi (przeprowadzonych z udziałem ochotników) obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu choroby Parkinsona

U pacjentów pramipeksol łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe idiopatycznej choroby Parkinsona. Kontrolowane badania kliniczne objęły około 1800 pacjentów w fazach I – IV Hoehna i Yahra. Poza tym, około 1000 pacjentów, którzy byli w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i u których wystąpiły powikłania ruchowe.

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.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego pramipeksol we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Parkinsona (patrz punkt 4.2, informacje o zastosowaniu u dzieci i młodzieży).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w zespole Tourette’a

Skuteczność pramipeksolu (0,0625–0,5 mg/dobę) u dzieci z zespołem Tourette’a w wieku od 6 do 17 lat oceniono w 6-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją i kontrolą placebo z użyciem różnych dawek leku. W badaniu wzięło udział 63 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy przyjmującej pramipeksol (43 pacjentów) i placebo (20 pacjentów). Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana wyniku Total Tic Score (TTS) w skali Yale Global Tic Severity

Scale (YGTSS) w stosunku do stanu wyjściowego. Nie zaobserwowano żadnej różnicy dla pramipeksolu w porównaniu z placebo ani w pierwszorzędnym punkcie końcowym, ani w żadnym z drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tzn. wyniku ogólnym w skali YGTSS, wyniku w skali Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), wyniku w skali Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) oraz wyniku w skali Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Działania niepożądane występowały u co najmniej 5% pacjentów z grupy przyjmującej pramipeksol i były obserwowane częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów leczonych placebo. Wystąpiły następujące działania niepożądane: ból głowy (27,9%, placebo 25,0%), senność (7,0%, placebo 5,0%), nudności (18,6%, placebo 10,0%), wymioty (11,6%, placebo 0,0%), ból w nadbrzuszu (7,0%, placebo 5,0%), hipotonia ortostatyczna (9,3%, placebo 5,0%), ból mięśni (9,3%, placebo 5,0%), zaburzenia snu (7,0%, placebo 0,0%), duszność (7,0%, placebo 0,0%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (7,0%, placebo 5,0%). Obserwowano również inne poważne działania niepożądane, prowadzące do przerwania terapii badanym lekiem w grupie pacjentów przyjmujących pramipeksol, takie jak stan splątania, zaburzenia mowy i nasilenie choroby (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pramipeksol jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna jest większa niż 90%, a maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje pomiędzy 1. a 3. godziną. Podawanie razem z pokarmem nie zmniejsza wchłaniania pramipeksolu, ale szybkość jego wchłaniania jest mniejsza. Pramipeksol wykazuje kinetykę 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

Nie zmieniony 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 małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogennie u szczurów i 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 został w pełni wyjaśniony.

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

Mannitol
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana kukurydziana
Powidon K25
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 światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (folia Aluminium/Aluminium): 20, 30, 60, 90 lub 100 tabletek, 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

20 tabletek: EU/1/08/469/001
30 tabletek: EU/1/08/469/002
60 tabletek: EU/1/08/469/003
90 tabletek: EU/1/08/469/004

100 tabletek: EU/1/08/469/005

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 wrzesień 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwiecień 2013

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 0,18 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki 0,18 mg zawiera pramipeksolu (w postaci 0,25 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).

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, owalne tabletki ze ściętymi brzegami, z rowkiem dzielącym po obu stronach tabletki i z nadrukiem "P7" na obu połowach jednej strony tabletki. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oprymeia jest wskazany 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

Choroba Parkinsona

Dawkę dobową podaje się w trzech równo podzielonych dawkach.

Leczenie początkowe

Dawki powinny być stopniowo zwiększane co 5 - 7 dni, od dawki początkowej 0,264 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 dawkowania produktu leczniczego Oprymeia				
Tydzień	Dawka (mg zasady)	Całkowita dawka dobową (mg zasady)	Dawka (mg soli)	Całkowita dawka dobową (mg soli)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3x 0,5	1,50

Jeśli konieczne jest dalsze zwiększenie dawki dobowej, dawka powinna być zwiększana o 0,54 mg

zasady (0,75 mg soli) w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę.

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

Leczenie podtrzymujące

Dawka indywidualna powinna mieścić się w przedziale od 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) do maksymalnie 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Podczas zwiększania dawki, w trzech głównych badaniach, skuteczność była obserwowana począwszy od dawki dobowej 1,1 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 pramipeksol w dawkach mniejszych niż 1,1 mg (1,5 mg soli). W zaawansowanej chorobie Parkinsona dawki większe niż 1,1 mg (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).

Przerwanie leczenia

Nagłe przerwanie leczenia dopaminergicznego może doprowadzić do pojawienia się złośliwego zespołu neuroleptycznego. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę aż do zmniejszenia dawki dobowej do 0,54 mg zasady (0,75 mg soli). Od tego momentu dawkę należy zmniejszać o 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalanie 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 klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min, początkowa dawka dobową produktu leczniczego Oprymeia powinna być podawana w dwóch podzielonych dawkach, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) dwa razy na dobę (0,176 mg zasady/0,25 mg soli na dobę). Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,57 mg zasady pramipeksolu (2,25 mg soli).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 20 ml/min, dawka dobową produktu leczniczego Oprymeia powinna być podawana w pojedynczej dawce, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) na dobę.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,1 mg zasady pramipeksolu (1,5 mg soli).

Jeśli czynność nerek ulega pogorszeniu w czasie leczenia podtrzymującego, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Oprymeia o taki sam procent, o jaki zmniejszył się klirens kreatyniny, tzn. jeśli klirens kreatyniny zmniejsza się o 30%, to należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Oprymeia o 30%. Dawka dobową może być podawana w dwóch dawkach podzielonych, jeśli wartość klirensu kreatyniny wynosi pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min oraz w pojedynczej dawce, jeśli wartość klirensu kreatyniny jest mniejsza niż 20 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Oprymeia u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla użycia produktu leczniczego Oprymeia w chorobie Parkinsona

u dzieci i młodzieży.

Zespół Tourette'a

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Opryme'a u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono profilu skuteczności i bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów. Produktu leczniczego Opryme'a nie należy stosować u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, połykać popijając wodą, tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez.

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 zaburzoną czynnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Opryme'a 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 Opryme'a. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe zasypianie i senność

Podczas terapii pramipeksolem obserwowano senność i epizody nagłego zasypiania, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Rzadko obserwowano epizody nagłego zasypiania w czasie aktywności daytimej, w niektórych przypadkach nieświadomione i bez objawów ostrzegawczych. Pacjentów należy o tym poinformować i przestrzec, aby zachowywali czujność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn w czasie leczenia produktem leczniczym Opryme'a. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Ponadto, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia pramipeksolem. Ze względu na możliwe działanie addycyjne, należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki o działaniu uspokajającym lub spożywają 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 pramipeksol, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd płciowy, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w razie 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 leków przeciwpsychotycznych 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 poważnej 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).

Zwiększenie

Przypadki opisane w fachowej literaturze sugerują, że stosowanie preparatów dopaminergicznych w leczeniu innego wskazania może spowodować zwiększenie zaburzeń polegające na wcześniejszym występowaniu objawów wieczorem (lub nawet po południu), zwiększeniu ich intensywności oraz występowaniu objawów także w obrębie innych kończyn. Nasilenie objawów było w szczególności przedmiotem ponad 26-tygodniowego badania klinicznego z grupą kontrolną. Wystąpienie nasilenia objawów zaobserwowano u 11,8% pacjentów w grupie przyjmującej pramipeksol (N = 152) oraz u 9,4% pacjentów z grupy placebo (N = 149). Analiza Kaplana-Meiera nie wykazała istotnych różnic w długości czasu do wystąpienia nasilenia objawów pomiędzy grupą przyjmującą pramipeksol a grupą placebo.

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 krwi (< 20 %), oraz w niewielkim stopniu ulega biotransformacji. Dlatego wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ preparaty przeciwcholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z preparatami przeciwcholinergicznymi 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, preparaty, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalone 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 podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania produktu leczniczego Oprymea w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych preparatów 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 leki o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem.

Produkty lecznicze o działaniu przeciwpsychotycznym

Należy unikać jednoczesnego podawania preparatów przeciwpsychotycznych 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 teratogenne u szczurów i królików, działał jednak embriotoksycznie u szczurów w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Oprymeaa nie należy stosować w okresie ciąży o ile 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 należy stosować w okresie 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 ani bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność u samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oprymeaa może w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Mogą wystąpić omamy oraz senność.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Oprymeaa, 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

Oczekiwane działania niepożądane

W przypadku stosowania pramipeksolu oczekiwane są następujące działania niepożądane: nietypowe sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uzależnienie od hazardu: niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy

nadwrażliwości: niepokój ruchowy,,, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Na podstawie analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, obejmujących łącznie 1923 pacjentów otrzymujących pramipeksol i 1354 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane zgłaszano często w obu grupach. Wśród pacjentów otrzymujących Oprymeia i placebo co najmniej jedno działanie niepożądane zgłaszało odpowiednio 63% i 52% pacjentów.

Tabele 1 oraz 2 przedstawiają częstość występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Działania niepożądane leku przedstawione w tych tabelach wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeskolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, lub w przypadku, gdy zdarzenie to uznane zostało za klinicznie istotne. Jednakże większość najczęstszych działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana, zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała nawet, gdy kontynuowano leczenie.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$).

Choroba Parkinsona, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku 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, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg/dobę (patrz punkt 4.2). Częściej występującymi działaniami niepożądanymi leku w przypadku skojarzonego podawania z lewodopą były dyskinezy. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Tabela 1: Choroba Parkinsona

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakalnego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	Zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	

Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹Działanie niepożądane wystąpiło w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Można stwierdzić z 95% pewnością, że częstość występowania tego działania nie jest większa niż „Niezbyt często”, lecz 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.

Inne wskazania, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku u pacjentów z innymi wskazaniami przyjmujących pramipeksol były nudności, ból głowy i zmęczenie. Nudności i zmęczenie obserwowano częściej u kobiet stosujących pramipeksol (odpowiednio 20,8% i 10,5%) niż u mężczyzn (odpowiednio 6,7% i 7,3%).

Tabela 2: Inne wskazania

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc ¹
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	koszmary senne, bezsenność
Niezbyt często	objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, hiperseksualność oraz patologiczne uzależnienie od hazardu ¹ ; splątanie, urojenia ¹ , halucynacje, żarłoczność ¹ , zaburzenia libido, paranoja ¹ , niepokój ruchowy, stan pobudzenia maniakałnego ¹ , majaczenie ¹
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	zawroty głowy, ból głowy, senność
Niezbyt często	amnezja ¹ , dyskineza, hiperkineza ¹ , epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie
Niezbyt często	obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała

¹ Działanie niepożądane wystąpiło w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Można stwierdzić z 95% pewnością, że częstość występowania tego działania nie jest większa niż „Nieznacznie często”, lecz może być niższa. Precyzyjne oszacowanie częstości występowania jest niemożliwe, ponieważ działanie niepożądane nie wystąpiło w bazie danych badań klinicznych obejmującej 1395 pacjentów z zespołem niespokojnych nóg leczonych pramipeksolem.

Senność

Pramipeksol związany jest z sennością (8,6%) i czasem z nadmierną sennością dzienną oraz epizodami nagłego zasypiania (0,1%). Patrz również punkt 4.4.

Zaburzenia libido

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

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 Oprymea (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.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ciężkiego przedawkowania. Spodziewane zdarzenia niepożądane mogą być związane z profilem farmakodynamicznym agonisty dopaminy i obejmować: nudności, wymioty, hiperkinezy, omamy, pobudzenie i niedociśnienie tętnicze. 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 ogólnego leczenia objawowego włącznie z płukaniem żołądka, dożylnym podaniem płynów, podanie węgla aktywowanego 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 faktyczną aktywność.

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniach u ludzi (przeprowadzonych z udziałem ochotników) obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu choroby Parkinsona

U pacjentów pramipeksol łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe idiopatycznej choroby Parkinsona. Kontrolowane badania kliniczne objęły około 1800 pacjentów w fazach I – IV Hoehna i Yahra. Poza tym, około 1000 pacjentów, którzy byli w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i u których wystąpiły powikłania ruchowe.

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.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego pramipeksol we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Parkinsona (patrz punkt 4.2, informacje o zastosowaniu u dzieci i młodzieży).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w zespole Tourette’a

Skuteczność pramipeksolu (0,0625–0,5 mg/dobę) u dzieci z zespołem Tourette’a w wieku od 6 do 17 lat oceniono w 6-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją i kontrolą placebo z użyciem różnych dawek leku. W badaniu wzięło udział 63 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy przyjmującej pramipeksol (43 pacjentów) i placebo (20 pacjentów). Pierwszorzędownym

punktem końcowym była zmiana wyniku Total Tic Score (TTS) w skali Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) w stosunku do stanu wyjściowego. Nie zaobserwowano żadnej różnicy dla pramipeksolu w porównaniu z placebo ani w pierwszorzędnym punkcie końcowym, ani w żadnym z drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tzn. wyniku ogólnym w skali YGTSS, wyniku w skali Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), wyniku w skali Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) oraz wyniku w skali Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Działania niepożądane występowały u co najmniej 5% pacjentów z grupy przyjmującej pramipeksol i były obserwowane częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów leczonych placebo. Wystąpiły następujące działania niepożądane: ból głowy (27,9%, placebo 25,0%), senność (7,0%, placebo 5,0%), nudności (18,6%, placebo 10,0%), wymioty (11,6%, placebo 0,0%), ból w nadbrzuszu (7,0%, placebo 5,0%), hipotonia ortostatyczna (9,3%, placebo 5,0%), ból mięśni (9,3%, placebo 5,0%), zaburzenia snu (7,0%, placebo 0,0%), duszność (7,0%, placebo 0,0%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (7,0%, placebo 5,0%). Obserwowano również inne poważne działania niepożądane, prowadzące do przerwania terapii badanym lekiem w grupie pacjentów przyjmujących pramipeksol, takie jak stan splątania, zaburzenia mowy i nasilenie choroby (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pramipeksol jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna jest większa niż 90%, a maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje pomiędzy 1. a 3. godziną. Podawanie razem z pokarmem nie zmniejsza wchłaniania pramipeksolu, ale szybkość jego wchłaniania jest mniejsza. Pramipeksol wykazuje kinetykę 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

Nie zmieniony 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 małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogenicznie u szczurów i 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 został w pełni wyjaśniony.

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

Mannitol
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana kukurydziana
Powidon K25
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 światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (folia Aluminium/Aluminium): 20, 30, 60, 90 lub 100 tabletek, 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

20 tabletek: EU/1/08/469/006

30 tabletek: EU/1/08/469/007

60 tabletek: EU/1/08/469/008

90 tabletek: EU/1/08/469/009
100 tabletek: EU/1/08/469/010

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 wrzesień 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwiecień 2013

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 0,35 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki 0,35 mg zawiera pramipeksolu (w postaci 0,5 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).

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, owalne tabletki ze ściętymi brzegami, z rowkiem dzielącym po obu stronach tabletki i z nadrukiem "P8" na obu połowach jednej strony tabletki. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oprymeia jest wskazany 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

Choroba Parkinsona

Dawkę dobową podaje się w trzech równo podzielonych dawkach.

Leczenie początkowe

Dawki powinny być stopniowo zwiększane co 5 - 7 dni, od dawki początkowej 0,264 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 dawkowania produktu leczniczego Oprymeia				
Tydzień	Dawka (mg zasady)	Całkowita dawka dobową (mg zasady)	Dawka (mg soli)	Całkowita dawka dobową (mg soli)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3x 0,5	1,50

Jeśli konieczne jest dalsze zwiększenie dawki dobowej, dawka powinna być zwiększana o 0,54 mg

zasady (0,75 mg soli) w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę.

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

Leczenie podtrzymujące

Dawka indywidualna powinna mieścić się w przedziale od 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) do maksymalnie 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Podczas zwiększania dawki, w trzech głównych badaniach, skuteczność była obserwowana począwszy od dawki dobowej 1,1 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 pramipeksol w dawkach mniejszych niż 1,1 mg (1,5 mg soli). W zaawansowanej chorobie Parkinsona dawki większe niż 1,1 mg (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).

Przerwanie leczenia

Nagłe przerwanie leczenia dopaminergicznego może doprowadzić do pojawienia się złośliwego zespołu neuroleptycznego. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę aż do zmniejszenia dawki dobowej do 0,54 mg zasady (0,75 mg soli). Od tego momentu dawkę należy zmniejszać o 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalanie 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 klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min, początkowa dawka dobową produktu leczniczego Oprymeia powinna być podawana w dwóch podzielonych dawkach, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) dwa razy na dobę (0,176 mg zasady/0,25 mg soli na dobę). Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,57 mg zasady pramipeksolu (2,25 mg soli).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 20 ml/min, dawka dobową produktu leczniczego Oprymeia powinna być podawana w pojedynczej dawce, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) na dobę.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,1 mg zasady pramipeksolu (1,5 mg soli).

Jeśli czynność nerek ulega pogorszeniu w czasie leczenia podtrzymującego, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Oprymeia o taki sam procent, o jaki zmniejszył się klirens kreatyniny, tzn. jeśli klirens kreatyniny zmniejsza się o 30%, to należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Oprymeia o 30%. Dawka dobową może być podawana w dwóch dawkach podzielonych, jeśli wartość klirensu kreatyniny wynosi pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min oraz w pojedynczej dawce, jeśli wartość klirensu kreatyniny jest mniejsza niż 20 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Oprymeia u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla użycia produktu leczniczego Oprymeia w chorobie Parkinsona

u dzieci i młodzieży.

Zespół Tourette'a

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Opryme'a u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono profilu skuteczności i bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów. Produktu leczniczego Opryme'a nie należy stosować u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, połykać popijając wodą, tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez.

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 zaburzoną czynnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Opryme'a 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 Opryme'a. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe zasypianie i senność

Podczas terapii produktem leczniczym Opryme'a obserwowano senność i epizody nagłego zasypiania, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Rzadko obserwowano epizody nagłego zasypiania w czasie aktywności dziennej, w niektórych przypadkach nieuświadomione i bez objawów ostrzegawczych. Pacjentów należy o tym poinformować i przestrzec, aby zachowywali czujność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn w czasie leczenia produktem leczniczym Opryme'a. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Ponadto, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia pramipeksolem. Ze względu na możliwe działanie addycyjne, należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki o działaniu uspokajającym lub spożywają 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 pramipeksol, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd seksualny, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w razie 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 leków przeciwpsychotycznych 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 poważnej 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).

Zwiększenie

Przypadki opisane w fachowej literaturze sugerują, że stosowanie preparatów dopaminergicznych w leczeniu innego wskazania może spowodować zwiększenie zaburzeń polegające na wcześniejszym występowaniu objawów wieczorem (lub nawet po południu), zwiększeniu ich intensywności oraz występowaniu objawów także w obrębie innych kończyn. Nasilenie objawów było w szczególności przedmiotem ponad 26-tygodniowego badania klinicznego z grupą kontrolną. Wystąpienie nasilenia objawów zaobserwowano u 11,8% pacjentów w grupie przyjmującej pramipeksol (N = 152) oraz u 9,4% pacjentów z grupy placebo (N = 149). Analiza Kaplana-Meiera nie wykazała istotnych różnic w długości czasu do wystąpienia nasilenia objawów pomiędzy grupą przyjmującą pramipeksol a grupą placebo.

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 krwi (< 20 %), oraz w niewielkim stopniu ulega biotransformacji. Dlatego wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ preparaty przeciwocholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z preparatami 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, preparaty, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalone 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 podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania produktu leczniczego Oprymeia w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka

lewodopy została zmniejszona, a dawki innych preparatów 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 leki o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem.

Produkty lecznicze o działaniu przeciwpsychotycznym

Należy unikać jednoczesnego podawania preparatów przeciwpsychotycznych 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 i królików, działał jednak embriotoksycznie u szczurów w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Oprymeia nie należy stosować w okresie ciąży o ile 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 należy stosować w okresie 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 ani bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność u samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oprymeia może w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

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

Oczekiwane działania niepożądane

W przypadku stosowania pramipeksolu oczekiwane są następujące działania niepożądane: nietypowe sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uzależnienie od hazardu: niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia

libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości: niepokój ruchowy,,, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Na podstawie analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, obejmujących łącznie 1923 pacjentów otrzymujących pramipeksol i 1354 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane zgłaszano często w obu grupach. Wśród pacjentów otrzymujących Oprymea i placebo co najmniej jedno działanie niepożądane zgłaszało odpowiednio 63% i 52% pacjentów.

Tabele 1 oraz 2 przedstawiają częstość występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Działania niepożądane leku przedstawione w tych tabelach wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeskolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, lub w przypadku, gdy zdarzenie to uznane zostało za klinicznie istotne. Jednakże większość najczęstszych działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana, zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała nawet, gdy kontynuowano leczenie.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$).

Choroba Parkinsona, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku 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, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg/dobę (patrz punkt 4.2). Częściej występującymi działaniami niepożądanymi leku w przypadku skojarzonego podawania z lewodopą były dyskinezy. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Tabela 1: Choroba Parkinsona

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakalnego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	Zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹

Zaburzenia naczyniowe	
Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹Działanie niepożądane wystąpiło w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Można stwierdzić z 95% pewnością, że częstość występowania tego działania nie jest większa niż „Niezbyt często”, lecz 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.

Inne wskazania, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku u pacjentów z innymi wskazaniami przyjmujących pramipeksol były nudności, ból głowy i zmęczenie. Nudności i zmęczenie obserwowano częściej u kobiet stosujących pramipeksol (odpowiednio 20,8% i 10,5%) niż u mężczyzn (odpowiednio 6,7% i 7,3%).

Tabela 2: Inne wskazania

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc ¹
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	koszmary senne, bezsenność
Niezbyt często	objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, hiperseksualność oraz patologiczne uzależnienie od hazardu ¹ ; splątanie, urojenia ¹ , halucynacje, żarłoczność ¹ , zaburzenia libido, paranoja ¹ , niepokój ruchowy, stan pobudzenia maniakałnego ¹ , majaczenie ¹
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	zawroty głowy, ból głowy, senność
Niezbyt często	amnezja ¹ , dyskineza, hiperkineza ¹ , epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie
Niezbyt często	obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała

¹ Działanie 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”, lecz może być niższa. Precyzyjne oszacowanie częstości występowania jest niemożliwe, ponieważ działanie niepożądane nie wystąpiło w bazie danych badań klinicznych obejmującej 1395 pacjentów z zespołem niespokojnych nóg leczonych pramipeksolem.

Senność

Pramipeksol związany jest z sennością (8,6%) i czasem z nadmierną sennością dzienną oraz epizodami nagłego zasypiania (0,1%). Patrz również punkt 4.4.

Zaburzenia libido

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

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 Oprymea (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.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ciężkiego przedawkowania. Spodziewane zdarzenia niepożądane mogą być związane z profilem farmakodynamicznym agonisty dopaminy i obejmować: nudności, wymioty, hiperkinezy, omamy, pobudzenie i niedociśnienie tętnicze. 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 ogólnego leczenia objawowego włącznie z płukaniem żołądka, dożylnym podaniem płynów, podanie węgla aktywowanego 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 faktyczną aktywność.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

W badaniach u ludzi (przeprowadzonych z udziałem ochotników) obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu choroby Parkinsona

U pacjentów pramipeksol łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe idiopatycznej choroby Parkinsona. Kontrolowane badania kliniczne objęły około 1800 pacjentów w fazach I – IV Hoehna i Yahra. Poza tym, około 1000 pacjentów, którzy byli w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i u których wystąpiły powikłania ruchowe.

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.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego pramipeksol we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Parkinsona (patrz punkt 4.2, informacje o zastosowaniu u dzieci i młodzieży).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w zespole Tourette’a

Skuteczność pramipeksolu (0,0625–0,5 mg/dobę) u dzieci z zespołem Tourette’a w wieku od 6 do 17 lat oceniono w 6-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją i kontrolą placebo z użyciem różnych dawek leku. W badaniu wzięło udział 63 pacjentów, których losowo przydzielono do

grupy przyjmującej pramipeksol (43 pacjentów) i placebo (20 pacjentów). Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana wyniku Total Tic Score (TTS) w skali Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) w stosunku do stanu wyjściowego. Nie zaobserwowano żadnej różnicy dla pramipeksolu w porównaniu z placebo ani w pierwszorzędnym punkcie końcowym, ani w żadnym z drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tzn. wyniku ogólnym w skali YGTSS, wyniku w skali Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), wyniku w skali Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) oraz wyniku w skali Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Działania niepożądane występowały u co najmniej 5% pacjentów z grupy przyjmującej pramipeksol i były obserwowane częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów leczonych placebo. Wystąpiły następujące działania niepożądane: ból głowy (27,9%, placebo 25,0%), senność (7,0%, placebo 5,0%), nudności (18,6%, placebo 10,0%), wymioty (11,6%, placebo 0,0%), ból w nadbrzuszu (7,0%, placebo 5,0%), hipotonia ortostatyczna (9,3%, placebo 5,0%), ból mięśni (9,3%, placebo 5,0%), zaburzenia snu (7,0%, placebo 0,0%), duszność (7,0%, placebo 0,0%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (7,0%, placebo 5,0%). Obserwowano również inne poważne działania niepożądane, prowadzące do przerwania terapii badanym lekiem w grupie pacjentów przyjmujących pramipeksol, takie jak stan splątania, zaburzenia mowy i nasilenie choroby (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pramipeksol jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna jest większa niż 90%, a maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje pomiędzy 1. a 3. godziną. Podawanie razem z pokarmem nie zmniejsza wchłaniania pramipeksolu, ale szybkość jego wchłaniania jest mniejsza. Pramipeksol wykazuje kinetykę 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

Nie zmieniony 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 małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogennie u szczurów i 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 został w pełni wyjaśniony.

Zaobserwowano opóźnienie rozwoju płciowego u szczurów, tj. opóźnienie oddzielania napletka i

uksztaltowania 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 (solii) 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

Mannitol
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana kukurydziana
Powidon K25
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 światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (folia Aluminium/Aluminium): 20, 30, 60, 90 lub 100 tabletek, 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

20 tabletek: EU/1/08/469/011

30 tabletek: EU/1/08/469/012

60 tabletek: EU/1/08/469/013
90 tabletek: EU/1/08/469/014
100 tabletek: EU/1/08/469/015

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 wrzesień 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwiecień 2013

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 0,7 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki 0,7 mg zawiera pramipeksolu (w postaci 1 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).

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, okrągłe tabletki ze ściętymi brzegami, z rowkiem dzielącym po obu stronach tabletki i z nadrukiem "P9" na obu połowach jednej strony tabletki. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oprymeia jest wskazany 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

Choroba Parkinsona

Dawkę dobową podaje się w trzech równo podzielonych dawkach.

Leczenie początkowe

Dawki powinny być stopniowo zwiększane co 5 - 7 dni, od dawki początkowej 0,264 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 dawkowania produktu leczniczego Oprymeia				
Tydzień	Dawka (mg zasady)	Całkowita dawka dobową (mg zasady)	Dawka (mg soli)	Całkowita dawka dobową (mg soli)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3x 0,5	1,50

Jeśli konieczne jest dalsze zwiększenie dawki dobowej, dawka powinna być zwiększana o 0,54 mg

zasady (0,75 mg soli) w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę.

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

Leczenie podtrzymujące

Dawka indywidualna powinna mieścić się w przedziale od 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) do maksymalnie 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Podczas zwiększania dawki, w trzech głównych badaniach, skuteczność była obserwowana począwszy od dawki dobowej 1,1 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 pramipeksol w dawkach mniejszych niż 1,1 mg (1,5 mg soli). W zaawansowanej chorobie Parkinsona dawki większe niż 1,1 mg (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).

Przerwanie leczenia

Nagłe przerwanie leczenia dopaminergicznego może doprowadzić do pojawienia się złośliwego zespołu neuroleptycznego. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę aż do zmniejszenia dawki dobowej do 0,54 mg zasady (0,75 mg soli). Od tego momentu dawkę należy zmniejszać o 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalanie 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 klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min, początkowa dawka dobową produktu leczniczego Oprymeia powinna być podawana w dwóch podzielonych dawkach, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) dwa razy na dobę (0,176 mg zasady/0,25 mg soli na dobę). Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,57 mg zasady pramipeksolu (2,25 mg soli).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 20 ml/min, dawka dobową produktu leczniczego Oprymeia powinna być podawana w pojedynczej dawce, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) na dobę.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,1 mg zasady pramipeksolu (1,5 mg soli).

Jeśli czynność nerek ulega pogorszeniu w czasie leczenia podtrzymującego, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Oprymeia o taki sam procent, o jaki zmniejszył się klirens kreatyniny, tzn. jeśli klirens kreatyniny zmniejsza się o 30%, to należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Oprymeia o 30%. Dawka dobową może być podawana w dwóch dawkach podzielonych, jeśli wartość klirensu kreatyniny wynosi pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min oraz w pojedynczej dawce, jeśli wartość klirensu kreatyniny jest mniejsza niż 20 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Oprymeia u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla użycia produktu leczniczego Oprymeia w chorobie Parkinsona

u dzieci i młodzieży.

Zespół Tourette'a

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Opryme'a u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono profilu skuteczności i bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów. Produktu leczniczego Opryme'a nie należy stosować u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, połykać popijając wodą, tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez.

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 zaburzoną czynnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Opryme'a 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 Opryme'a. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe zasypianie i senność

Podczas terapii pramipeksolem obserwowano senność i epizody nagłego zasypiania, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Rzadko obserwowano epizody nagłego zasypiania w czasie aktywności dziennej, w niektórych przypadkach nieuświadomione i bez objawów ostrzegawczych. Pacjentów należy o tym poinformować i przestrzec, aby zachowywali czujność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn w czasie leczenia produktem leczniczym Opryme'a. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Ponadto, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia pramipeksolem. Ze względu na możliwe działanie addycyjne, należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki o działaniu uspokajającym lub spożywają 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 pramipeksol, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd seksualny, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w razie 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 leków przeciwpсихotycznych 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 poważnej 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).

Zwiększenie

Przypadki opisane w fachowej literaturze sugerują, że stosowanie preparatów dopaminergiczných w leczeniu innego wskazania może spowodować zwiększenie zaburzeń polegające na wcześniejszym występowaniu objawów wieczorem (lub nawet po południu), zwiększeniu ich intensywności oraz występowaniu objawów także w obrębie innych kończyn. Nasilenie objawów było w szczególności przedmiotem ponad 26-tygodniowego badania klinicznego z grupą kontrolną. Wystąpienie nasilenia objawów zaobserwowano u 11,8% pacjentów w grupie przyjmującej pramipeksol (N = 152) oraz u 9,4% pacjentów z grupy placebo (N = 149). Analiza Kaplana-Meiera nie wykazała istotnych różnic w długości czasu do wystąpienia nasilenia objawów pomiędzy grupą przyjmującą pramipeksol a grupą placebo.

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 krwi (< 20 %), oraz w niewielkim stopniu ulega biotransformacji. Dlatego wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ preparaty przeciwoholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z preparatami przeciwoholinergicznymi 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, preparaty, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalone 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 podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania produktu leczniczego Oprymea w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych preparatów 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 leki o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem.

Produkty lecznicze o działaniu przeciwpsychotycznym

Należy unikać jednoczesnego podawania preparatów przeciwpsychotycznych 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 i królików, działał jednak embriotoksycznie u szczurów w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Oprymeia nie należy stosować w okresie ciąży o ile 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 należy stosować w okresie 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

Oprymeia może w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

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

Oczekiwane działania niepożądane

W przypadku stosowania pramipeksolu oczekiwane są następujące działania niepożądane: nietypowe sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uzależnienie od hazardu: niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy

nadwrażliwości: niepokój ruchowy,,, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Na podstawie analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, obejmujących łącznie 1923 pacjentów otrzymujących pramipeksol i 1354 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane zgłaszano często w obu grupach. Wśród pacjentów otrzymujących Oprymeia i placebo co najmniej jedno działanie niepożądane zgłaszało odpowiednio 63% i 52% pacjentów.

Tabele 1 oraz 2 przedstawiają częstość występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Działania niepożądane leku przedstawione w tych tabelach wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeskolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, lub w przypadku, gdy zdarzenie to uznane zostało za klinicznie istotne. Jednakże większość najczęstszych działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana, zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała nawet, gdy kontynuowano leczenie.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$).

Choroba Parkinsona, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku 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, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg/dobę (patrz punkt 4.2). Częściej występującymi działaniami niepożądanymi leku w przypadku skojarzonego podawania z lewodopą były dyskinezy. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Tabela 1: Choroba Parkinsona

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakalnego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	Zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	

Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹Działanie niepożądane wystąpiło w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Można stwierdzić z 95% pewnością, że częstość występowania tego działania nie jest większa niż „Niezbyt często”, lecz 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.

Inne wskazania, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku u pacjentów z innymi wskazaniami przyjmujących pramipeksol były nudności, ból głowy i zmęczenie. Nudności i zmęczenie obserwowano częściej u kobiet stosujących pramipeksol (odpowiednio 20,8% i 10,5%) niż u mężczyzn (odpowiednio 6,7% i 7,3%).

Tabela 2: Inne wskazania

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc ¹
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	koszmary senne, bezsenność
Niezbyt często	objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, hiperseksualność oraz patologiczne uzależnienie od hazardu ¹ ; splątanie, urojenia ¹ , halucynacje, żarłoczność ¹ , zaburzenia libido, paranoja ¹ , niepokój ruchowy, stan pobudzenia maniakalnego ¹ , majaczenie ¹
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	zawroty głowy, ból głowy, senność
Niezbyt często	amnezja ¹ , dyskineza, hiperkineza ¹ , epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie
Niezbyt często	obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała

¹ Działanie 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”, lecz może być niższa. Precyzyjne oszacowanie częstości występowania jest niemożliwe, ponieważ działanie niepożądane nie wystąpiło w bazie danych badań klinicznych obejmującej 1395 pacjentów z zespołem niespokojnych nóg leczonych pramipeksolem.

Senność

Pramipeksol związany jest z sennością (8,6%) i czasem z nadmierną sennością dzienną oraz epizodami nagłego zasypiania (0,1%). Patrz również punkt 4.4.

Zaburzenia libido

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

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 Oprymea (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.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ciężkiego przedawkowania. Spodziewane zdarzenia niepożądane mogą być związane z profilem farmakodynamicznym agonisty dopaminy i obejmować: nudności, wymioty, hiperkinezy, omamy, pobudzenie i niedociśnienie tętnicze. 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 ogólnego leczenia objawowego włącznie z płukaniem żołądka, dożylnym podaniem płynów, podanie węgla aktywowanego 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 faktyczną aktywność.

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniach u ludzi (przeprowadzonych z udziałem ochotników) obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu choroby Parkinsona

U pacjentów pramipeksol łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe idiopatycznej choroby Parkinsona. Kontrolowane badania kliniczne objęły około 1800 pacjentów w fazach I – IV Hoehna i Yahra. Poza tym, około 1000 pacjentów, którzy byli w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i u których wystąpiły powikłania ruchowe.

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.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego pramipeksol we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Parkinsona (patrz punkt 4.2, informacje o zastosowaniu u dzieci i młodzieży).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w zespole Tourette’a

Skuteczność pramipeksolu (0,0625–0,5 mg/dobę) u dzieci z zespołem Tourette’a w wieku od 6 do 17 lat oceniono w 6-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją i kontrolą placebo z użyciem różnych dawek leku. W badaniu wzięło udział 63 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy przyjmującej pramipeksol (43 pacjentów) i placebo (20 pacjentów). Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana wyniku Total Tic Score (TTS) w skali Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) w stosunku do stanu wyjściowego. Nie zaobserwowano żadnej różnicy dla

pramipeksolu w porównaniu z placebo ani w pierwszorzędownym punkcie końcowym, ani w żadnym z drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tzn. wyniku ogólnym w skali YGTSS, wyniku w skali Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), wyniku w skali Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) oraz wyniku w skali Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Działania niepożądane występowały u co najmniej 5% pacjentów z grupy przyjmującej pramipeksol i były obserwowane częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów leczonych placebo. Wystąpiły następujące działania niepożądane: ból głowy (27,9%, placebo 25,0%), senność (7,0%, placebo 5,0%), nudności (18,6%, placebo 10,0%), wymioty (11,6%, placebo 0,0%), ból w nadbrzuszu (7,0%, placebo 5,0%), hipotonia ortostatyczna (9,3%, placebo 5,0%), ból mięśni (9,3%, placebo 5,0%), zaburzenia snu (7,0%, placebo 0,0%), duszność (7,0%, placebo 0,0%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (7,0%, placebo 5,0%). Obserwowano również inne poważne działania niepożądane, prowadzące do przerwania terapii badanym lekiem w grupie pacjentów przyjmujących pramipeksol, takie jak stan splątania, zaburzenia mowy i nasilenie choroby (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pramipeksol jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna jest większa niż 90%, a maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje pomiędzy 1. a 3. godziną. Podawanie razem z pokarmem nie zmniejsza wchłaniania pramipeksolu, ale szybkość jego wchłaniania jest mniejsza. Pramipeksol wykazuje kinetykę 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

Nie zmieniony 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 małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogenicznie u szczurów i 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 został w pełni wyjaśniony.

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

Mannitol
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana kukurydziana
Powidon K25
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 światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (folia Aluminium/Aluminium): 20, 30, 60, 90 lub 100 tabletek, 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

20 tabletek: EU/1/08/469/016
30 tabletek: EU/1/08/469/017
60 tabletek: EU/1/08/469/018
90 tabletek: EU/1/08/469/019
100 tabletek: EU/1/08/469/020

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 wrzesień 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwiecień 2013

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 1,1 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki 1,1 mg zawiera 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).

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe, okrągłe tabletki ze ściętymi brzegami, z rowkiem dzielącym po obu stronach tabletki. Tabletkę można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oprymea jest wskazany 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

Choroba Parkinsona

Dawkę dobową podaje się w trzech równo podzielonych dawkach.

Leczenie początkowe

Dawki powinny być stopniowo zwiększane co 5 - 7 dni, od dawki początkowej 0,264 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 dawkowania produktu leczniczego Oprymea				
Tydzień	Dawka (mg zasady)	Całkowita dawka dobową (mg zasady)	Dawka (mg soli)	Całkowita dawka dobową (mg soli)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3x 0,5	1,50

Jeśli konieczne jest dalsze zwiększenie dawki dobowej, dawka powinna być zwiększana o 0,54 mg

zasady (0,75 mg soli) w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę.

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

Leczenie podtrzymujące

Dawka indywidualna powinna mieścić się w przedziale od 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) do maksymalnie 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Podczas zwiększania dawki, w trzech głównych badaniach, skuteczność była obserwowana począwszy od dawki dobowej 1,1 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 pramipeksol w dawkach mniejszych niż 1,1 mg (1,5 mg soli). W zaawansowanej chorobie Parkinsona dawki większe niż 1,1 mg (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).

Przerwanie leczenia

Nagłe przerwanie leczenia dopaminergicznego może doprowadzić do pojawienia się złośliwego zespołu neuroleptycznego. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę aż do zmniejszenia dawki dobowej do 0,54 mg zasady (0,75 mg soli). Od tego momentu dawkę należy zmniejszać o 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalanie 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 klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min, początkowa dawka dobową produktu leczniczego Oprymeia powinna być podawana w dwóch podzielonych dawkach, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) dwa razy na dobę (0,176 mg zasady/0,25 mg soli na dobę). Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,57 mg zasady pramipeksolu (2,25 mg soli).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 20 ml/min, dawka dobową produktu leczniczego Oprymeia powinna być podawana w pojedynczej dawce, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) na dobę.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,1 mg zasady pramipeksolu (1,5 mg soli).

Jeśli czynność nerek ulega pogorszeniu w czasie leczenia podtrzymującego, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Oprymeia o taki sam procent, o jaki zmniejszył się klirens kreatyniny, tzn. jeśli klirens kreatyniny zmniejsza się o 30%, to należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Oprymeia o 30%. Dawka dobową może być podawana w dwóch dawkach podzielonych, jeśli wartość klirensu kreatyniny wynosi pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min oraz w pojedynczej dawce, jeśli wartość klirensu kreatyniny jest mniejsza niż 20 ml/min.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Oprymeia u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla użycia produktu leczniczego Oprymeia w chorobie Parkinsona

u dzieci i młodzieży.

Zespół Tourette'a

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Opryme'a u dzieci i młodzieży poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono profilu skuteczności i bezpieczeństwa w tej grupie pacjentów. Produktu leczniczego Opryme'a nie należy stosować u dzieci i młodzieży z zespołem Tourette'a ze względu na niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, połykać popijając wodą, tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez.

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 zaburzoną czynnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Opryme'a 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 Opryme'a. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe zasypianie i senność

Podczas terapii pramipeksolem obserwowano senność i epizody nagłego zasypiania, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Rzadko obserwowano epizody nagłego zasypiania w czasie aktywności daytimej, w niektórych przypadkach nieświadomione i bez objawów ostrzegawczych. Pacjentów należy o tym poinformować i przestrzec, aby zachowywali czujność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn w czasie leczenia produktem leczniczym Opryme'a. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Ponadto, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia pramipeksolem. Ze względu na możliwe działanie addycyjne, należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki o działaniu uspokajającym lub spożywają 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 pramipeksol, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd seksualny, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w razie 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 leków przeciwpsychotycznych 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 poważnej 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).

Zwiększenie

Przypadki opisane w fachowej literaturze sugerują, że stosowanie preparatów dopaminergicznych w leczeniu innego wskazania może spowodować zwiększenie zaburzeń polegające na wcześniejszym występowaniu objawów wieczorem (lub nawet po południu), zwiększeniu ich intensywności oraz występowaniu objawów także w obrębie innych kończyn. Nasilenie objawów było w szczególności przedmiotem ponad 26-tygodniowego badania klinicznego z grupą kontrolną. Wystąpienie nasilenia objawów zaobserwowano u 11,8% pacjentów w grupie przyjmującej pramipeksol (N = 152) oraz u 9,4% pacjentów z grupy placebo (N = 149). Analiza Kaplana-Meiera nie wykazała istotnych różnic w długości czasu do wystąpienia nasilenia objawów pomiędzy grupą przyjmującą pramipeksol a grupą placebo.

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 krwi (< 20 %), oraz w niewielkim stopniu ulega biotransformacji. Dlatego wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ preparaty przeciwcholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z preparatami przeciwcholinergicznymi 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, preparaty, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalone 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 podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania produktu leczniczego Oprymea w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych preparatów 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 leki o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem.

Produkty lecznicze o działaniu przeciwpsychotycznym

Należy unikać jednoczesnego podawania preparatów przeciwpsychotycznych 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 teratogenne u szczurów i królików, działał jednak embriotoksycznie u szczurów w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Oprymeaa nie należy stosować w okresie ciąży o ile 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 należy stosować w okresie 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 ani bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność u samców.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oprymeaa może w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Mogą wystąpić omamy oraz senność.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Oprymeaa, 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

Oczekiwane działania niepożądane

W przypadku stosowania pramipeksolu oczekiwane są następujące działania niepożądane: nietypowe sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uzależnienie od hazardu: niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy

nadwrażliwości: niepokój ruchowy,,, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Na podstawie analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, obejmujących łącznie 1923 pacjentów otrzymujących pramipeksol i 1354 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane zgłaszano często w obu grupach. Wśród pacjentów otrzymujących Oprymea i placebo co najmniej jedno działanie niepożądane zgłaszało odpowiednio 63% i 52% pacjentów.

Tabele 1 oraz 2 przedstawiają częstość występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Działania niepożądane leku przedstawione w tych tabelach wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeskolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, lub w przypadku, gdy zdarzenie to uznane zostało za klinicznie istotne. Jednakże większość najczęstszych działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana, zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała nawet, gdy kontynuowano leczenie.

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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$).

Choroba Parkinsona, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku 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, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg/dobę (patrz punkt 4.2). Częściej występującymi działaniami niepożądanymi leku w przypadku skojarzonego podawania z lewodopą były dyskinezy. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Tabela 1: Choroba Parkinsona

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakalnego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	Zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	

Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹Działanie niepożądane wystąpiło w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu. Można stwierdzić z 95% pewnością, że częstość występowania tego działania nie jest większa niż „Niezbyt często”, lecz 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.

Inne wskazania, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku u pacjentów z innymi wskazaniami przyjmujących pramipeksol były nudności, ból głowy i zmęczenie. Nudności i zmęczenie obserwowano częściej u kobiet stosujących pramipeksol (odpowiednio 20,8% i 10,5%) niż u mężczyzn (odpowiednio 6,7% i 7,3%).

Tabela 2: Inne wskazania

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc ¹
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	koszmary senne, bezsenność
Niezbyt często	objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, hiperseksualność oraz patologiczne uzależnienie od hazardu ¹ ; splątanie, urojenia ¹ , halucynacje, żarłoczność ¹ , zaburzenia libido, paranoja ¹ , niepokój ruchowy, stan pobudzenia maniakalnego ¹ , majaczenie ¹
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	zawroty głowy, ból głowy, senność
Niezbyt często	amnezja ¹ , dyskineza, hiperkineza ¹ , epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	

Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie
Niezbyt często	obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała

¹ Działanie niepożądane wystąpiło w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Można stwierdzić z 95% pewnością, że częstość występowania tego działania nie jest większa niż „Niezbętnie często”, lecz może być niższa. Precyzyjne oszacowanie częstości występowania jest niemożliwe, ponieważ działanie niepożądane nie wystąpiło w bazie danych badań klinicznych obejmującej 1395 pacjentów z zespołem niespokojnych nóg leczonych pramipeksolem.

Senność

Pramipeksol związany jest z sennością (8,6%) i czasem z nadmierną sennością dzienną oraz epizodami nagłego zasypiania (0,1%). Patrz również punkt 4.4.

Zaburzenia libido

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

Zaburzenia kontroli impulsów

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

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ciężkiego przedawkowania. Spodziewane zdarzenia niepożądane mogą być związane z profilem farmakodynamicznym agonisty dopaminy i obejmować: nudności, wymioty, hiperkinezy, omamy, pobudzenie i niedociśnienie tętnicze. 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 ogólnego leczenia objawowego włącznie z płukaniem żołądka, dożylnym podaniem płynów, podanie węgla aktywowanego 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 faktyczną aktywność.

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniach u ludzi (przeprowadzonych z udziałem ochotników) obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu choroby Parkinsona

U pacjentów pramipeksol łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe idiopatycznej choroby Parkinsona. Kontrolowane badania kliniczne objęły około 1800 pacjentów w fazach I – IV Hoehna i Yahra. Poza tym, około 1000 pacjentów, którzy byli w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i u których wystąpiły powikłania ruchowe.

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.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego pramipeksol we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Parkinsona (patrz punkt 4.2, informacje o zastosowaniu u dzieci i młodzieży).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w zespole Tourette’a

Skuteczność pramipeksolu (0,0625–0,5 mg/dobę) u dzieci z zespołem Tourette’a w wieku od 6 do 17 lat oceniono w 6-tygodniowym, podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją i kontrolą placebo z użyciem różnych dawek leku. W badaniu wzięło udział 63 pacjentów, których losowo przydzielono do grupy przyjmującej pramipeksol (43 pacjentów) i placebo (20 pacjentów). Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana wyniku Total Tic Score (TTS) w skali Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) w stosunku do stanu wyjściowego. Nie zaobserwowano żadnej różnicy dla

pramipeksolu w porównaniu z placebo ani w pierwszorzędownym punkcie końcowym, ani w żadnym z drugorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, tzn. wyniku ogólnym w skali YGTSS, wyniku w skali Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), wyniku w skali Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) oraz wyniku w skali Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Działania niepożądane występowały u co najmniej 5% pacjentów z grupy przyjmującej pramipeksol i były obserwowane częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów leczonych placebo. Wystąpiły następujące działania niepożądane: ból głowy (27,9%, placebo 25,0%), senność (7,0%, placebo 5,0%), nudności (18,6%, placebo 10,0%), wymioty (11,6%, placebo 0,0%), ból w nadbrzuszu (7,0%, placebo 5,0%), hipotonia ortostatyczna (9,3%, placebo 5,0%), ból mięśni (9,3%, placebo 5,0%), zaburzenia snu (7,0%, placebo 0,0%), duszność (7,0%, placebo 0,0%) i zakażenia górnych dróg oddechowych (7,0%, placebo 5,0%). Obserwowano również inne poważne działania niepożądane, prowadzące do przerwania terapii badanym lekiem w grupie pacjentów przyjmujących pramipeksol, takie jak stan splątania, zaburzenia mowy i nasilenie choroby (patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Pramipeksol jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna jest większa niż 90%, a maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje pomiędzy 1. a 3. godziną. Podawanie razem z pokarmem nie zmniejsza wchłaniania pramipeksolu, ale szybkość jego wchłaniania jest mniejsza. Pramipeksol wykazuje kinetykę 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

Nie zmieniony pramipeksol wydalaný jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C¹⁴ jest wydalané 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 małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogenicznie u szczurów i 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 został w pełni wyjaśniony.

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

Mannitol
Skrobia kukurydziana
Skrobia żelowana kukurydziana
Powidon K25
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 światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (folia Aluminium/Aluminium): 20, 30, 60, 90 lub 100 tabletek, 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

20 tabletek: EU/1/08/469/021
30 tabletek: EU/1/08/469/022
60 tabletek: EU/1/08/469/023
90 tabletek: EU/1/08/469/024
100 tabletek: EU/1/08/469/025

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 wrzesień 2008

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwiecień 2013

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka 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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oprymeia jest wskazany 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, przy zapewnieniu, że u pacjenta nie wystąpią działania niepożądane przekraczające 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 potrzebne 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 Oprymeą w tabletkach mogą zmienić je od następnego dnia na produkt leczniczy Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w tej samej dawce dobowej. Po zmianie leku na produkt leczniczy Oprymeą 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 trzech głównych badaniach, stwierdzano skuteczność leku począwszy od dawki dobowej 1,05 mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane na podstawie 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 stosowanie mniejszej dawki lewodopy zarówno w czasie zwiększania dawki jak i leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Oprymeą, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta (patrz punkt 4.5).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki, produkt leczniczy Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjąć w ciągu 12 godzin po zaplanowanym czasie przyjęcia leku. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, 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. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,52 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę, aż do zredukowania 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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalanie pramipeksolu jest zależne od wydolności nerek. Zaleca się następujący schemat dawkowania:

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 Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawana co drugi dzień. Należy zachować ostrożność oraz dokładnie ocenić po jednym tygodniu stosowania odpowiedź na leczenie oraz tolerancję przed zwiększeniem tej dawki do raz na dobę. 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 produktem Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min nie jest zalecane, gdyż brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie pacjentów. Należy rozważyć stosowanie produktu Oprymeą w tabletkach.

Jeśli czynność nerek pogarsza się w czasie leczenia podtrzymującego, należy przestrzegać powyższych zaleceń.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Oprymeia u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla użycia produktu leczniczego Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu w chorobie Parkinsona u dzieci i młodzieży.

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 Oprymeia 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 Oprymeia. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe 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 nieuświadomione 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 Oprymeia. 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 leki 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 chorych otrzymujących agonistów dopaminy, w tym produkt leczniczy Oprymeia, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uprawianie hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd seksualny, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w razie 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 leków przeciwpseudotycznych 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).

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 wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ leki przeciwoholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z lekami przeciwoholinergicznymi 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, leki, 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 jego klirensu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu, gdy produkt leczniczy Oprymeia podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

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

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

Leki przeciwpseudotyczne

Należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpseudotycznych 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 należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają

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 należy stosować w okresie karmienia piersią. Jeśli jednak 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 cykle płciowe i zmniejszał płodność samic, jak można się spodziewać w przypadku leku z grupy agonistów dopaminy. Badania te nie wykazały jednak pośredniego ani 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

Spodziewane działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Oprymeia można spodziewać się działań niepożądanych, takich jak: nietypowe sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uprawianie hazardu; niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości; niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Jak wynika z analizy zbiorczych 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.

Działania niepożądane leku przedstawione w poniższej tabeli wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeksolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, albo gdy zdarzenie to uznano za klinicznie istotne. Większość działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana; zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała, nawet gdy kontynuowano leczenie.

W ramach klasyfikacji układów narządowych, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), stosując poniższą

skale: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów z chorobą Parkinsona ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej po dawkach 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 razie zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne; splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakalnego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, także zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹ Działanie 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”, lecz 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.

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

Zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, 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). Do możliwych niezależnych czynników ryzyka zaburzeń kontroli impulsów należało stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek tych leków, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan wolny oraz spontanicznie zgłaszane uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 faktyczną aktywność.

Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzenie receptorów dopaminy w ciele prądkowym. 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 zwiększanie dawki pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu do 3,15 mg zasady pramipeksolu (4,5 mg soli) na dobę przeprowadzono szybciej (co 3 dni) niż jest zalecane, stwierdzono zwiększenie ciśnienia tętniczego i tętna. Efekt ten nie występował 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 tej grupie około 1000 pacjentów było w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczono ich jednocześnie lewodopą i wykazywali powikłania ruchowe.

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 leczenia.

W podwójnie ślepych badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem łącznie 517 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy przyjmowali 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 ze 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% dawkę zwiększono, a u 3,4% pacjentów - zmniejszono.

U połowy z 16 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów trwałej skuteczności według oceny w skali UPDRS część II+III, uznano, że zmiana, w porównaniu z wartością wyjściową, nie była klinicznie znacząca.

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

Dzieci i młodzież

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

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 osoczowego pramipeksolu w ciągu 24 godzin niż stosowanie trzy razy na dobę pramipeksolu w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

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

Jednoczesne podawanie leku z jedzeniem nie wpływa na ogół 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. Jednoczesne przyjmowanie leku z jedzeniem nie wpływało na całkowitą ekspozycję (AUC) na pramipeksol. Zwiększenie C_{max} nie jest uznawane za istotne klinicznie. W badaniach klinicznych III fazy, które miały na celu określenie bezpieczeństwa 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 niż w osoczu).

Metabolizm

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Eliminacja

Niezmieniony pramipeksol wydalaný jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C¹⁴ jest wydalané 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 małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogennie 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 (solí) 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

2 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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 wrzesień 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwiecień 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka 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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oprymeia jest wskazany 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, przy zapewnieniu, że u pacjenta nie wystąpią działania niepożądane przekraczające 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 potrzebne 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 Oprymeą w tabletkach mogą zmienić je od następnego dnia na produkt leczniczy Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w tej samej dawce dobowej. Po zmianie leku na produkt leczniczy Oprymeą 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 trzech głównych badaniach, stwierdzano skuteczność leku począwszy od dawki dobowej 1,05 mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane na podstawie 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 stosowanie mniejszej dawki lewodopy zarówno w czasie zwiększania dawki jak i leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Oprymeą, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta (patrz punkt 4.5).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki, produkt leczniczy Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjąć w ciągu 12 godzin po zaplanowanym czasie przyjęcia leku. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, 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. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,52 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę, aż do zredukowania 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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalanie pramipeksolu jest zależne od wydolności nerek. Zaleca się następujący schemat dawkowania:

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

U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 30 ml/min a 50 ml/min początkowa dawka dobową powinna wynosić 0,26 mg produktu leczniczego Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawana co drugi dzień. Należy zachować ostrożność oraz dokładnie ocenić po jednym tygodniu stosowania odpowiedź na leczenie oraz tolerancję przed zwiększeniem tej dawki do raz na dobę. 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 produktem Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min nie jest zalecane, gdyż brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie pacjentów. Należy rozważyć stosowanie produktu Oprymeą w tabletkach.

Jeśli czynność nerek pogarsza się w czasie leczenia podtrzymującego, należy przestrzegać powyższych zaleceń.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Oprymeia u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla użycia produktu leczniczego Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu w chorobie Parkinsona u dzieci i młodzieży.

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 Oprymeia 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 Oprymeia. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe 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 nieuświadomione 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 Oprymeia. 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 leki 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 chorych otrzymujących agonistów dopaminy, w tym produkt leczniczy Oprymeia, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uprawianie hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd seksualny, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w razie 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 leków przeciwpseudotycznych 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).

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 wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ leki przeciwoholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z lekami przeciwoholinergicznymi 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, leki, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalane tą drogą, takie jak cymetydyna, amantadyna, meksyletyna, zydowudyna, cispłatyna, chinina i prokainamid, mogą wzajemnie oddziaływać z pramipeksolem, powodując zmniejszenie jego klirensu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu, gdy produkt leczniczy Oprymeia podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

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

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

Leki przeciwpseudotyczne

Należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpseudotycznych 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 należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają

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 należy stosować w okresie karmienia piersią. Jeśli jednak 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 cykle płciowe i zmniejszał płodność samic, jak można się spodziewać w przypadku leku z grupy agonistów dopaminy. Badania te nie wykazały jednak pośredniego ani 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

Spodziewane działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Oprymeia można spodziewać się działań niepożądanych, takich jak: nietypowe sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uprawianie hazardu; niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości; niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Jak wynika z analizy zbiorczych 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.

Działania niepożądane leku przedstawione w poniższej tabeli wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeksolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, albo gdy zdarzenie to uznano za klinicznie istotne. Większość działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana; zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała, nawet gdy kontynuowano leczenie.

W ramach klasyfikacji układów narządowych, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), stosując poniższą

skale: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów z chorobą Parkinsona ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej po dawkach 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 razie zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne; splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczość ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakalnego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, także zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹ Działanie 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”, lecz 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.

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

Zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem leczniczym Oprymea (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). Do możliwych niezależnych czynników ryzyka zaburzeń kontroli impulsów należało stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek tych leków, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan wolny oraz spontanicznie zgłaszane uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 faktyczną aktywność.

Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prądkowanym. 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 zwiększanie dawki pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu do 3,15 mg zasady pramipeksolu (4,5 mg soli) na dobę przeprowadzono szybciej (co 3 dni) niż jest zalecane, stwierdzono zwiększenie ciśnienia tętniczego i tętna. Efekt ten nie występował 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 tej grupie około 1000 pacjentów było w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczono ich jednocześnie lewodopą i wykazywali powikłania ruchowe.

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 badanie- 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 leczenia.

W podwójnie ślepych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem łącznie 517 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy przyjmowali 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 ze 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% dawkę zwiększono, a u 3,4% pacjentów - zmniejszono.

U połowy z 16 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów trwałej skuteczności według oceny w skali UPDRS część II+III, uznano, że zmiana, w porównaniu z wartością wyjściową nie była klinicznie znacząca.

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

Dzieci i młodzież

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

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 raz na dobę powoduje rzadsze występowanie wahań stężenia osoczowego pramipeksolu w ciągu 24 godzin niż stosowanie trzy razy na dobę pramipeksolu w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

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

Jednoczesne podawanie leku z jedzeniem nie wpływa na ogół 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. Jednoczesne przyjmowanie leku z jedzeniem nie wpływało na całkowitą ekspozycję (AUC) na pramipeksol. Zwiększenie C_{max} nie jest uznawane za istotne klinicznie. W badaniach klinicznych III fazy, które miały na celu określenie bezpieczeństwa 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 niż w osoczu).

Metabolizm

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Eliminacja

Niezmieniony pramipeksol wydalaný jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C¹⁴ jest wydalané 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 małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogennie 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

2 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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 wrzesień 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwiecień 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki 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).

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka 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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oprymeia jest wskazany 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 przy zapewnieniu, że u pacjenta nie wystąpią działania niepożądane przekraczające 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 potrzebne 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 Oprymeą w tabletkach mogą zmienić je od następnego dnia na produkt leczniczy Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w tej samej dawce dobowej. Po zmianie leku na produkt leczniczy Oprymeą 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 trzech głównych badaniach, stwierdzano skuteczność leku począwszy od dawki dobowej 1,05 mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane na podstawie 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 stosowanie mniejszej dawki lewodopy zarówno w czasie zwiększania dawki jak i leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Oprymeą, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta (patrz punkt 4.5).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki, produkt leczniczy Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjąć w ciągu 12 godzin po zaplanowanym czasie przyjęcia leku. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin 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. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,52 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę, aż do zredukowania 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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalanie pramipeksolu jest zależne od wydolności nerek. Zaleca się następujący schemat dawkowania:

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

U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 30 ml/min a 50 ml/min początkowa dawka dobową powinna wynosić 0,26 mg produktu leczniczego Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawana co drugi dzień. Należy zachować ostrożność oraz dokładnie ocenić po jednym tygodniu stosowania odpowiedź na leczenie oraz tolerancję przed zwiększeniem tej dawki do raz na dobę. 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 produktem Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min nie jest zalecane, gdyż brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie pacjentów. Należy rozważyć stosowanie produktu Oprymeą w tabletkach.

Jeśli czynność nerek pogarsza się w czasie leczenia podtrzymującego, należy przestrzegać powyższych zaleceń.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Oprymeia u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla użycia produktu leczniczego Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu w chorobie Parkinsona u dzieci i młodzieży.

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 Oprymeia 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 Oprymeia. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe 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 nieuświadomione 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 Oprymeia. 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 leki 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 chorych otrzymujących agonistów dopaminy, w tym produkt leczniczy Oprymeia, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uprawianie hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd seksualny, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w razie 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 leków przeciwpseudotycznych 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).

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 wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ leki przeciwoholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z lekami przeciwoholinergicznymi 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, leki, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalone tą drogą, takie jak cymetydyna, amantadyna, meksyletyna, zydowudyna, cisplatyna, chinina i prokainamid, mogą wzajemnie oddziaływać z pramipeksolem, powodując zmniejszenie jego klirensu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu, gdy produkt leczniczy Oprymea podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania produktu leczniczego Oprymea w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych leków przeciw parkinsonizmowi były utrzymywane na stałym poziomie w czasie zwiększania dawki produktu leczniczego Oprymea.

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

Leki przeciwpseudotyczne

Należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpseudotycznych 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 Oprymea nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają

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 należy stosować w okresie karmienia piersią. Jeśli jednak 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 cykle płciowe i zmniejszał płodność samic, jak można się spodziewać w przypadku leku z grupy agonistów dopaminy. Badania te nie wykazały jednak pośredniego ani 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

Spodziewane działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Oprymeia można spodziewać się działań niepożądanych, takich jak: nietypowe sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uprawianie hazardu; niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości; niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Jak wynika z analizy zbiorczych 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.

Działania niepożądane leku przedstawione w poniższej tabeli wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeksolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, albo gdy zdarzenie to uznano za klinicznie istotne. Większość działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana; zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała, nawet gdy kontynuowano leczenie.

W ramach klasyfikacji układów narządowych, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), stosując poniższą

skale: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów z chorobą Parkinsona ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej po dawkach 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 razie zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne; splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakalnego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, także zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹ Działanie 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”, lecz 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.

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

Zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem leczniczym Oprymea (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). Do możliwych niezależnych czynników ryzyka zaburzeń kontroli impulsów należało stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek tych leków, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan wolny oraz spontanicznie zgłaszane uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 faktyczną aktywność.

Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prądkowym. 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 zwiększanie dawki pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu do 3,15 mg zasady pramipeksolu (4,5 mg soli) na dobę przeprowadzono szybciej (co 3 dni) niż jest zalecane, stwierdzono zwiększenie ciśnienia tętniczego i tętna. Efekt ten nie występował 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 tej grupie około 1000 pacjentów było w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczono ich jednocześnie lewodopą i wykazywali powikłania ruchowe.

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 leczenia.

W podwójnie ślepych badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem łącznie 517 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy przyjmowali 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 ze 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% dawkę zwiększono, a u 3,4% pacjentów - zmniejszono.

U połowy z 16 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów trwałej skuteczności według oceny w skali UPDRS część II+III, uznano, że zmiana, w porównaniu z wartością wyjściową, nie była klinicznie znacząca.

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

Dzieci i młodzież

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

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 osoczowego pramipeksolu w ciągu 24 godzin w niż stosowanie trzy razy na dobę pramipeksolu w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

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

Jednoczesne podawanie leku z jedzeniem nie wpływa na ogół 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. Jednoczesne przyjmowanie leku z jedzeniem nie wpływało na całkowitą ekspozycję (AUC) na pramipeksol. Zwiększenie C_{max} nie jest uznawane za istotne klinicznie. W badaniach klinicznych III fazy, które miały na celu określenie bezpieczeństwa 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 niż w osoczu).

Metabolizm

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Eliminacja

Niezmieniony pramipeksol wydalaný jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C¹⁴ jest wydalané 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 małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogennie 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

2 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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 wrzesień 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwiecień 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 1,57 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka 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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oprymeia jest wskazany 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, przy zapewnieniu, że u pacjenta nie wystąpią działania niepożądane przekraczające 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 potrzebne 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 Oprymeę w tabletkach mogą zmienić go od następnego dnia na produkt leczniczy Oprymeę tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w tej samej dawce dobowej. Po zmianie leku na produkt leczniczy Oprymeę 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 trzech głównych badaniach, stwierdzano skuteczność leku począwszy od dawki dobowej 1,05 mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane na podstawie 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 stosowanie mniejszej dawki lewodopy zarówno w czasie zwiększania dawki jak i leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Oprymeę, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta (patrz punkt 4.5).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki, produkt leczniczy Oprymeę tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjąć w ciągu 12 godzin po zaplanowanym czasie przyjęcia leku. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, 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. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,52 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę, aż do zredukowania 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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalanie pramipeksolu jest zależne od wydolności nerek. Zaleca się następujący schemat dawkowania:

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

U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 30 ml/min a 50 ml/min początkowa dawka dobową powinna wynosić 0,26 mg produktu leczniczego Oprymeę tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawana co drugi dzień. Należy zachować ostrożność oraz dokładnie ocenić po jednym tygodniu stosowania odpowiedź na leczenie oraz tolerancję przed zwiększeniem tej dawki do raz na dobę. 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 produktem Oprymeę tabletki o przedłużonym uwalnianiu pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min nie jest zalecane, gdyż brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie pacjentów. Należy rozważyć stosowanie produktu Oprymeę w tabletkach.

Jeśli czynność nerek pogarsza się w czasie leczenia podtrzymującego, należy przestrzegać powyższych zaleceń.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Oprymeia u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla użycia produktu leczniczego Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu w chorobie Parkinsona u dzieci i młodzieży.

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 Oprymeia 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 Oprymeia. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe 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 nieuświadomione 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 Oprymeia. 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 leki 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 chorych otrzymujących agonistów dopaminy, w tym produkt leczniczy Oprymeia, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uprawianie hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd seksualny, 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 leków przeciwpseudotycznych 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).

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 wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ leki przeciwoholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z lekami przeciwoholinergicznymi 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, leki, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalone tą drogą, takie jak cymetydyna, amantadyna, meksyletyna, zydowudyna, cisplatyna, chinina i prokainamid, mogą wzajemnie oddziaływać z pramipeksolem, powodując zmniejszenie jego klirensu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu, gdy produkt leczniczy Oprymeia podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

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

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

Leki przeciwpseudotyczne

Należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpseudotycznych 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 należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają

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 należy stosować w okresie karmienia piersią. Jeśli jednak 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 cykle płciowe i zmniejszał płodność samic, jak można się spodziewać w przypadku leku z grupy agonistów dopaminy. Badania te nie wykazały jednak pośredniego ani 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

Spodziewane działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Oprymeia można spodziewać się działań niepożądanych, takich jak: nietypowe sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uprawianie hazardu; niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości; niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Jak wynika z analizy zbiorczych 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.

Działania niepożądane leku przedstawione w poniższej tabeli wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeksolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, albo gdy zdarzenie to uznano za klinicznie istotne. Większość działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana; zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała, nawet gdy kontynuowano leczenie.

W ramach klasyfikacji układów narządowych, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), stosując poniższą

skale: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów z chorobą Parkinsona ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej po dawkach 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 razie zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne; splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczość ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakalnego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, także zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹ Działanie 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”, lecz 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.

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

Zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepoohamowany 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, niepoohamowany apetyt oraz kompulsywne zachowania seksualne (hiperseksualność). Do możliwych niezależnych czynników ryzyka zaburzeń kontroli impulsów należało stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek tych leków, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan wolny oraz spontanicznie zgłaszane uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 faktyczną aktywność.

Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prądkowanym. 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 zwiększanie dawki pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu do 3,15 mg zasady pramipeksolu (4,5 mg soli) na dobę przeprowadzono szybciej (co 3 dni) niż jest zalecane, stwierdzono zwiększenie ciśnienia tętniczego i tętna. Efekt ten nie występował 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 tej grupie około 1000 pacjentów było w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczono ich jednocześnie lewodopą i wykazywali powikłania ruchowe.

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 leczenia.

W podwójnie ślepych badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem łącznie 517 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy przyjmowali 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 ze 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% dawkę zwiększono, a u 3,4% pacjentów - zmniejszono.

U połowy z 16 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów trwałej skuteczności według oceny w skali UPDRS część II+III, uznano, że zmiana, w porównaniu z wartością wyjściową, nie była klinicznie znacząca.

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

Dzieci i młodzież

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

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 osoczowego pramipeksolu w ciągu 24 godzin niż stosowanie trzy razy na dobę pramipeksolu w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

Maksymalne stężenie w osoczu następuje po około 6 godzinach po podaniu pramipeksolu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu raz na dobę. Stan stacjonarny 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. Jednoczesne przyjmowanie leku z jedzeniem nie wpływało na całkowitą ekspozycję (AUC) na pramipeksol. Zwiększenie C_{max} nie jest uznawane za istotne klinicznie. W badaniach klinicznych III fazy, które miały na celu określenie bezpieczeństwa 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 niż w osoczu).

Metabolizm

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Eliminacja

Niezmieniony pramipeksol wydalaný jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C¹⁴ jest wydalané 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 małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogennie 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 (solí) 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

2 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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 wrzesień 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwiecień 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 2,1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka 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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oprymeia jest wskazany 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, przy zapewnieniu, że u pacjenta nie wystąpią działania niepożądane przekraczające 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 potrzebne 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 Oprymeą w tabletkach mogą zmienić je od następnego dnia na produkt leczniczy Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w tej samej dawce dobowej. Po zmianie leku na produkt leczniczy Oprymeą 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 trzech głównych badaniach, stwierdzano skuteczność leku począwszy od dawki dobowej 1,05 mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane na podstawie 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 stosowanie mniejszej dawki lewodopy zarówno w czasie zwiększania dawki jak i leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Oprymeą, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta (patrz punkt 4.5).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki, produkt leczniczy Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjąć w ciągu 12 godzin po zaplanowanym czasie przyjęcia leku. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, 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. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,52 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę, aż do zredukowania 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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalenie pramipeksolu jest zależne od wydolności nerek. Zaleca się następujący schemat dawkowania:

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 Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawana co drugi dzień. Należy zachować ostrożność oraz dokładnie ocenić po jednym tygodniu stosowania odpowiedź na leczenie oraz tolerancję przed zwiększeniem tej dawki do raz na dobę. 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 produktem Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min nie jest zalecane, gdyż brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie pacjentów. Należy rozważyć stosowanie produktu Oprymeą w tabletkach.

Jeśli czynność nerek pogarsza się w czasie leczenia podtrzymującego, należy przestrzegać powyższych zaleceń.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Oprymeia u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla użycia produktu leczniczego Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu w chorobie Parkinsona u dzieci i młodzieży.

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 Oprymeia 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 Oprymeia. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe 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 nieuświadomione 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 Oprymeia. 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 leki 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 chorych otrzymujących agonistów dopaminy, w tym produkt leczniczy Oprymeia, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uprawianie hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd seksualny, 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 leków przeciwpseudotycznych 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).

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 wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ leki przeciwoholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z lekami przeciwoholinergicznymi 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, leki, 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 jego klirensu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu, gdy produkt leczniczy Oprymeia podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

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

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

Leki przeciwpseudotyczne

Należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpseudotycznych 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 należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają

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 należy stosować w okresie karmienia piersią. Jeśli jednak 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 cykle płciowe i zmniejszał płodność samic, jak można się spodziewać w przypadku leku z grupy agonistów dopaminy. Badania te nie wykazały jednak pośredniego ani 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

Spodziewane działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Oprymeia można spodziewać się działań niepożądanych, takich jak: nietypowe sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uprawianie hazardu; niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskiineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości; niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Jak wynika z analizy zbiorczych 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.

Działania niepożądane leku przedstawione w poniższej tabeli wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeksolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, albo gdy zdarzenie to uznano za klinicznie istotne. Większość działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana; zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała, nawet gdy kontynuowano leczenie.

W ramach klasyfikacji układów narządowych, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), stosując poniższą

skale: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów z chorobą Parkinsona ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej po dawkach 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 razie zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne; splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakalnego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, także zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹ Działanie 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”, lecz 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.

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

Zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepołamowany 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, niepołamowany apetyt oraz kompulsywne zachowania seksualne (hiperseksualność). Do możliwych niezależnych czynników ryzyka zaburzeń kontroli impulsów należało stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek tych leków, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan wolny oraz spontanicznie zgłaszane uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 faktyczną aktywność.

Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prądkowym. 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 zwiększanie dawki pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu do 3,15 mg zasady pramipeksolu (4,5 mg soli) na dobę przeprowadzono szybciej (co 3 dni) niż jest zalecane, stwierdzono zwiększenie ciśnienia tętniczego i tętna. Efekt ten nie występował 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 tej grupie około 1000 pacjentów było w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczono ich jednocześnie lewodopą i wykazywali powikłania ruchowe.

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 leczenia.

W podwójnie ślepych badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem łącznie 517 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy przyjmowali 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 ze 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% dawkę zwiększono, a u 3,4% pacjentów - zmniejszono.

U połowy z 16 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów trwałej skuteczności według oceny w skali UPDRS część II+III, uznano, że zmiana, w porównaniu z wartością wyjściową, nie była klinicznie znacząca.

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

Dzieci i młodzież

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

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 osoczowego pramipeksolu w ciągu 24 godzin niż stosowanie trzy razy na dobę pramipeksolu w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

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

Jednoczesne podawanie leku z jedzeniem nie wpływa na ogół 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. Jednoczesne przyjmowanie leku z jedzeniem nie wpływało na całkowitą ekspozycję (AUC) na pramipeksol. Zwiększenie C_{max} nie jest uznawane za istotne klinicznie. W badaniach klinicznych III fazy, które miały na celu określenie bezpieczeństwa 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 niż w osoczu).

Metabolizm

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Eliminacja

Niezmieniony pramipeksol wydany jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C¹⁴ jest wydane 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 małp 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

2 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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 wrzesień 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwiecień 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 2,62 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka 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.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Oprymeia jest wskazany 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, przy zapewnieniu, że u pacjenta nie wystąpią działania niepożądane przekraczające 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 potrzebne 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 Oprymeą w tabletkach mogą zmienić je od następnego dnia na produkt leczniczy Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w tej samej dawce dobowej. Po zmianie leku na produkt leczniczy Oprymeą 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 trzech głównych badaniach, stwierdzano skuteczność leku począwszy od dawki dobowej 1,05 mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane na podstawie 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 stosowanie mniejszej dawki lewodopy zarówno w czasie zwiększania dawki jak i leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Oprymeą, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta (patrz punkt 4.5).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki, produkt leczniczy Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjąć w ciągu 12 godzin po zaplanowanym czasie przyjęcia leku. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, 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. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,52 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę, aż do zredukowania 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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalanie pramipeksolu jest zależne od wydolności nerek. Zaleca się następujący schemat dawkowania:

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

U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 30 ml/min a 50 ml/min początkowa dawka dobową powinna wynosić 0,26 mg produktu leczniczego Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawana co drugi dzień. Należy zachować ostrożność oraz dokładnie ocenić po jednym tygodniu stosowania odpowiedź na leczenie oraz tolerancję przed zwiększeniem tej dawki do raz na dobę. 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 produktem Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min nie jest zalecane, gdyż brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie pacjentów. Należy rozważyć stosowanie produktu Oprymeą w tabletkach.

Jeśli czynność nerek pogarsza się w czasie leczenia podtrzymującego, należy przestrzegać powyższych zaleceń.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Oprymeia u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla użycia produktu leczniczego Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu w chorobie Parkinsona u dzieci i młodzieży.

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 Oprymeia 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 Oprymeia. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe 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 nieuświadomione 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 Oprymeia. 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 leki 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 chorych otrzymujących agonistów dopaminy, w tym produkt leczniczy Oprymeia, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uprawianie hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd seksualny, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w razie 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 leków przeciwpyschotycznych 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).

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 wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ leki przeciwoholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z lekami przeciwoholinergicznymi 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, leki, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalone tą drogą, takie jak cymetydyna, amantadyna, meksyletyna, zydowudyna, cisplatyna, chinina i prokainamid, mogą wzajemnie oddziaływać z pramipeksolem, powodując zmniejszenie jego klirensu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu, gdy produkt leczniczy Oprymea podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania produktu leczniczego Oprymea w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych leków przeciw parkinsonizmowi były utrzymywane na stałym poziomie w czasie zwiększania dawki produktu leczniczego Oprymea.

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

Leki przeciwpyschotyczne

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 Oprymea nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają

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 należy stosować w okresie karmienia piersią. Jeśli jednak 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 cykle płciowe i zmniejszał płodność samic, jak można się spodziewać w przypadku leku z grupy agonistów dopaminy. Badania te nie wykazały jednak pośredniego ani 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

Spodziewane działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Oprymeia można spodziewać się działań niepożądanych, takich jak: nietypowe sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uprawianie hazardu; niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, majaczenie, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, stan pobudzenia maniakalnego, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości; niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Jak wynika z analizy zbiorczych 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.

Działania niepożądane leku przedstawione w poniższej tabeli wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeksolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, albo gdy zdarzenie to uznano za klinicznie istotne. Większość działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana; zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała, nawet gdy kontynuowano leczenie.

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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów z chorobą Parkinsona ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej po dawkach 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 razie zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne; splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakalnego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, także zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹ Działanie 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”, lecz 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.

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

Zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne mogą wystąpić u pacjentów leczonych agonistami dopaminy, w tym produktem leczniczym Oprymea (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). Do możliwych niezależnych czynników ryzyka zaburzeń kontroli impulsów należało stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek tych leków, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan wolny oraz spontanicznie zgłaszane uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 faktyczną aktywność.

Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie 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 zwiększanie dawki pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu do 3,15 mg zasady pramipeksolu (4,5 mg soli) na dobę przeprowadzono szybciej (co 3 dni) niż jest zalecane, stwierdzono zwiększenie ciśnienia tętniczego i tętna. Efekt ten nie występował 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 tej grupie około 1000 pacjentów było w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczono ich jednocześnie lewodopą i wykazywali powikłania ruchowe.

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 leczenia.

W podwójnie ślepych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem łącznie 517 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy przyjmowali 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 ze 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% dawkę zwiększono, a u 3,4% pacjentów - zmniejszono.

U połowy z 16 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów trwałej skuteczności według oceny w skali UPDRS część II+III, uznano, że zmiana, w porównaniu z wartością wyjściową, nie była klinicznie znacząca.

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

Dzieci i młodzież

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

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 niż stosowanie trzy razy na dobę pramipeksolu w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

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

Jednoczesne podawanie leku z jedzeniem nie wpływa na ogół 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. Jednoczesne przyjmowanie leku z jedzeniem nie wpływało na całkowitą ekspozycję (AUC) na pramipeksol. Zwiększenie C_{max} nie jest uznawane za istotne klinicznie. W badaniach klinicznych III fazy, które miały na celu określenie bezpieczeństwa 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 niż w osoczu).

Metabolizm

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Eliminacja

Niezmieniony pramipeksol wydalaný jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C¹⁴ jest wydalané 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 małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogennie 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

2 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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 wrzesień 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwiecień 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 3,15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka 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 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, przy zapewnieniu, że u pacjenta nie wystąpią działania niepożądane przekraczające 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 potrzebne 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 Oprymeą w tabletkach mogą zmienić je od następnego dnia na produkt leczniczy Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w tej samej dawce dobowej. Po zmianie leku na produkt leczniczy Oprymeą 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 trzech głównych badaniach, stwierdzano skuteczność leku począwszy od dawki dobowej 1,05 mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane na podstawie 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 stosowanie mniejszej dawki lewodopy zarówno w czasie zwiększania dawki jak i leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Oprymeą, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta (patrz punkt 4.5).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki, produkt leczniczy Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjąć w ciągu 12 godzin po zaplanowanym czasie przyjęcia leku. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, 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. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,52 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę, aż do zredukowania 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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalanie pramipeksolu jest zależne od wydolności nerek. Zaleca się następujący schemat dawkowania:

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

U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 30 ml/min a 50 ml/min początkowa dawka dobową powinna wynosić 0,26 mg produktu leczniczego Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawana co drugi dzień. Należy zachować ostrożność oraz dokładnie ocenić po jednym tygodniu stosowania odpowiedź na leczenie oraz tolerancję przed zwiększeniem tej dawki do raz na dobę. 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 produktem Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min nie jest zalecane, gdyż brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie pacjentów. Należy rozważyć stosowanie produktu Oprymeą w tabletkach.

Jeśli czynność nerek pogarsza się w czasie leczenia podtrzymującego, należy przestrzegać powyższych zaleceń.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Oprymeia u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla użycia produktu leczniczego Oprymeia tabletki o przedłużonym uwalnianiu w chorobie Parkinsona u dzieci i młodzieży.

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 Oprymeia 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 Oprymeia. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe 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 nieuświadomione 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 Oprymeia. 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 leki 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 chorych otrzymujących agonistów dopaminy, w tym produkt leczniczy Oprymeia, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uprawianie hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd seksualny, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w razie 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 leków przeciwpseudotycznych 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).

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 wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ leki przeciwoholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z lekami przeciwoholinergicznymi 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, leki, 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 jego klirensu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu, gdy produkt leczniczy Oprymea podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania produktu leczniczego Oprymea w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych leków przeciw parkinsonizmowi były utrzymywane na stałym poziomie w czasie zwiększania dawki produktu leczniczego Oprymea.

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

Leki przeciwpseudotyczne

Należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpseudotycznych 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 Oprymea nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają

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 należy stosować w okresie karmienia piersią. Jeśli jednak 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 cykle płciowe i zmniejszał płodność samic, jak można się spodziewać w przypadku leku z grupy agonistów dopaminy. Badania te nie wykazały jednak pośredniego ani 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

Spodziewane działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Oprymeia można spodziewać się działań niepożądanych, takich jak: nietypowe sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uprawianie hazardu; niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, majaczenie, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, stan pobudzenia maniakalnego, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości; niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Jak wynika z analizy zbiorczych 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.

Działania niepożądane leku przedstawione w poniższej tabeli wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeksolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, albo gdy zdarzenie to uznano za klinicznie istotne. Większość działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana; zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała, nawet gdy kontynuowano leczenie.

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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów z chorobą Parkinsona ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej po dawkach 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 razie zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne; splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakalnego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, także zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹ Działanie 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”, lecz 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.

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

Zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepoohamowany 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, niepoohamowany apetyt oraz kompulsywne zachowania seksualne (hiperseksualność). Do możliwych niezależnych czynników ryzyka zaburzeń kontroli impulsów należało stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek tych leków, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan wolny oraz spontanicznie zgłaszane uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 faktyczną aktywność.

Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie 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 zwiększanie dawki pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu do 3,15 mg zasady pramipeksolu (4,5 mg soli) na dobę przeprowadzono szybciej (co 3 dni) niż jest zalecane, stwierdzono zwiększenie ciśnienia tętniczego i tętna. Efekt ten nie występował 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 tej grupie około 1000 pacjentów było w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczono ich jednocześnie lewodopą i wykazywali powikłania ruchowe.

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 leczenia.

W podwójnie ślepych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem łącznie 517 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy przyjmowali 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 ze 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% dawkę zwiększono, a u 3,4% pacjentów - zmniejszono.

U połowy z 16 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów trwałej skuteczności według oceny w skali UPDRS część II+III, uznano, że zmiana, w porównaniu z wartością wyjściową, nie była klinicznie znacząca.

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

Dzieci i młodzież

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

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 osoczowego pramipeksolu w ciągu 24 godzin niż stosowanie trzy razy na dobę pramipeksolu w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

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

Jednoczesne podawanie leku z jedzeniem nie wpływa na ogół 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. Jednoczesne przyjmowanie leku z jedzeniem nie wpływało na całkowitą ekspozycję (AUC) na pramipeksol. Zwiększenie C_{max} nie jest uznawane za istotne klinicznie. W badaniach klinicznych III fazy, które miały na celu określenie bezpieczeństwa 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 niż w osoczu).

Metabolizm

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Eliminacja

Niezmieniony pramipeksol wydalaný jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C¹⁴ jest wydalané 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 małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogennie 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

2 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

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 wrzesień 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwiecień 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

Oprymeia 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Oprymeia 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Oprymeia 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Oprymeia 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).

Oprymeia 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).

Oprymeia 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).

Pełen 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 Oprymeia jest wskazany 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, przy zapewnieniu, że u pacjenta nie wystąpią działania niepożądane przekraczające próg tolerancji.

Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Oprymea 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 potrzebne 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 Oprymea w tabletkach mogą zmienić je od następnego dnia na produkt leczniczy Oprymea tabletki o przedłużonym uwalnianiu, w tej samej dawce dobowej. Po zmianie leku na produkt leczniczy Oprymea 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 trzech głównych badaniach, stwierdzano skuteczność leku począwszy od dawki dobowej 1,05 mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane na podstawie 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 stosowanie mniejszej dawki lewodopy zarówno w czasie zwiększania dawki jak i leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Oprymea, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta (patrz punkt 4.5).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki, produkt leczniczy Oprymea tabletki o przedłużonym uwalnianiu należy przyjąć w ciągu 12 godzin po zaplanowanym czasie przyjęcia leku. Jeśli minęło więcej niż 12 godzin, 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. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,52 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę, aż do zredukowania 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).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Wydalenie pramipeksolu jest zależne od wydolności nerek. Zaleca się następujący schemat dawkowania:

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

U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 30 ml/min a 50 ml/min początkowa dawka dobową powinna wynosić 0,26 mg produktu leczniczego Oprymea tabletki o przedłużonym uwalnianiu podawana co drugi dzień. Należy zachować ostrożność oraz dokładnie ocenić po jednym tygodniu

stosowania odpowiedź na leczenie oraz tolerancję przed zwiększeniem tej dawki do raz na dobę. 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 produktem Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu pacjentów z klirensem kreatyniny poniżej 30 ml/min nie jest zalecane, gdyż brak danych dotyczących stosowania leku w tej grupie pacjentów. Należy rozważyć stosowanie produktu Oprymeą w tabletkach.

Jeśli czynność nerek pogarsza się w czasie leczenia podtrzymującego, należy przestrzegać powyższych zaleceń.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie ustalono profilu bezpieczeństwa ani skuteczności produktu leczniczego Oprymeą u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Nie ma uzasadnienia dla użycia produktu leczniczego Oprymeą tabletki o przedłużonym uwalnianiu w chorobie Parkinsona u dzieci i młodzieży.

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 Oprymeą 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 Oprymeą. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe 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 Oprymeą. 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 leki 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 chorych otrzymujących agonistów dopaminy, w tym produkt leczniczy Oprymeia, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uprawianie hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd seksualny, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki w razie 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 leków przeciwpсихotycznych 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).

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 wystąpienie interakcji z innymi lekami 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, leki, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalone tą drogą, takie jak cymetydyna, amantadyna, meksyletyna, zydowudyna, cisplatyna, chinina i prokainamid, mogą wzajemnie oddziaływać z pramipeksolem, powodując zmniejszenie jego klirensu. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu, gdy produkt leczniczy Oprymeia podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

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

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

Leki przeciwpyschotyczne

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 teratogenego u szczurów ani królików, działał jednak embriotoksycznie u szczurów w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Oprymeia nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają 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 należy stosować w okresie karmienia piersią. Jeśli jednak 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 cykle płciowe i zmniejszał płodność samic, jak można się spodziewać w przypadku leku z grupy agonistów dopaminy. Badania te nie wykazały jednak pośredniego ani 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

Spodziewane działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Oprymeia można spodziewać się działań niepożądanych, takich jak: nietypowe sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepoohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uprawianie hazardu; niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości; niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty,

zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Jak wynika z analizy zbiorczych 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.

Działania niepożądane leku przedstawione w poniższej tabeli wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeksolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, albo gdy zdarzenie to uznano za klinicznie istotne. Większość działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana; zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała, nawet gdy kontynuowano leczenie.

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 ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$).

Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów z chorobą Parkinsona ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej po dawkach 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 razie zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego ¹
Zaburzenia psychiczne	
Często	nietypowe sny, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne; splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt ¹ , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność ¹ , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy, majaczenie
Rzadko	stan pobudzenia maniakałnego
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	ból głowy
Niezbyt często	amnezja, hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca ¹
Zaburzenia naczyniowe	
Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności

Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, także zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

¹ Działanie 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”, lecz 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.

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

Zaburzenia kontroli impulsów

Patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, 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). Do możliwych niezależnych czynników ryzyka zaburzeń kontroli impulsów należało stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek tych leków, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan wolny oraz spontanicznie zgłaszane uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

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 faktyczną 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 zwiększanie dawki pramipeksolu w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu do 3,15 mg zasady pramipeksolu (4,5 mg soli) na dobę przeprowadzono szybciej (co 3 dni) niż jest zalecane, stwierdzono zwiększenie ciśnienia tętniczego i tętna. Efekt ten nie występował 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 tej grupie około 1000 pacjentów było w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczono ich jednocześnie lewodopą i wykazywali powikłania ruchowe.

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 leczenia.

W podwójnie ślepym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem łącznie 517 pacjentów z zaawansowaną chorobą Parkinsona, którzy przyjmowali 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 ślepym badaniu klinicznym u pacjentów z wczesną chorobą Parkinsona.

Skuteczność utrzymywała się u 87 ze 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% dawkę zwiększono, a u 3,4% pacjentów - zmniejszono.

U połowy z 16 pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów trwałej skuteczności według oceny w skali UPDRS część II+III, uznano, że zmiana, w porównaniu z wartością wyjściową, nie była klinicznie znacząca.

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

Dzieci i młodzież

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

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 niż stosowanie trzy razy na dobę pramipeksolu w tabletkach o natychmiastowym uwalnianiu.

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

Jednoczesne podawanie leku z jedzeniem nie wpływa na ogół 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. Jednoczesne przyjmowanie leku z jedzeniem nie wpływało na całkowitą ekspozycję (AUC) na pramipeksol. Zwiększenie $C_{\max}$ nie jest uznawane za istotne klinicznie. W badaniach klinicznych III fazy, które miały na celu określenie bezpieczeństwa 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 niż w osoczu).

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 małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogennie 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

2 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

Blister (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. NUMERY POZWOLEŃ 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 wrzesień 2008
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 kwiecień 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU

CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA
DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU
LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

W chwili przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest wymagane składanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania niniejszego produktu. Jeżeli jednak produkt znajduje się w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków, podmiot odpowiedzialny będzie przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania produktu.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO na blistry****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oprymea 0,088 mg tabletki
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka zawiera 0,088 mg pramipeksolu (w postaci 0,125 mg jednowodnego dwuchlorowodoru pramipeksolu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

20 tabletek

30 tabletek

60 tabletek

90 tabletek

100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/469/001 [20 tabletek]
EU/1/08/469/002 [30 tabletek]
EU/1/08/469/003 [60 tabletek]
EU/1/08/469/004 [90 tabletek]
EU/1/08/469/005 [100 tabletek]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Oprymea 0,088 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER / (AI/AI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 0,088 mg tabletki
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO na blistry****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oprymea 0,18 mg tabletki
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 0,18 mg pramipeksolu, co odpowiada 0,25 mg jednowodnego dwuchlorowodoru pramipeksolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

20 tabletek

30 tabletek

60 tabletek

90 tabletek

100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/469/006 [20 tabletek]
EU/1/08/469/007 [30 tabletek]
EU/1/08/469/008 [60 tabletek]
EU/1/08/469/009 [90 tabletek]
EU/1/08/469/010 [100 tabletek]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Oprymea 0,18 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER / (AI/AI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 0,18 mg tabletki
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO na blistry****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oprymea 0,35 mg tabletki
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 0,35 mg pramipeksolu, co odpowiada 0,5 mg jednowodnego dwuchlorowodoru pramipeksolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

20 tabletek

30 tabletek

60 tabletek

90 tabletek

100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/469/011 [20 tabletek]
EU/1/08/469/012 [30 tabletek]
EU/1/08/469/013 [60 tabletek]
EU/1/08/469/014 [90 tabletek]
EU/1/08/469/015 [100 tabletek]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Oprymea 0,35 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER / (Al/Al)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 0,35 mg tabletki
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO na blistry****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oprymea 0,7 mg tabletki
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletkę zawiera 0,7 mg pramipeksolu, co odpowiada 1 mg jednowodnego dwuchlorowodoru pramipeksolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

20 tabletek
30 tabletek
60 tabletek
90 tabletek
100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/469/016 [20 tabletek]
EU/1/08/469/017 [30 tabletek]
EU/1/08/469/018 [60 tabletek]
EU/1/08/469/019 [90 tabletek]
EU/1/08/469/020 [100 tabletek]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Oprymea 0,7 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER / (Al/Al)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 0,7 mg tabletki
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO na blistry****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oprymea 1,1 mg tabletki
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką zawiera 1,1 mg pramipeksolu, co odpowiada 1,5 mg jednowodnego dwuchlorowodoru pramipeksolu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka

20 tabletek

30 tabletek

60 tabletek

90 tabletek

100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/469/021 [20 tabletek]
EU/1/08/469/022 [30 tabletek]
EU/1/08/469/023 [60 tabletek]
EU/1/08/469/024 [90 tabletek]
EU/1/08/469/025 [100 tabletek]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Oprymea 1,1 mg

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER / (AI/AI)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 1,1 mg tabletki
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oprymeia 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Raz na dobę.
Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Oprymea 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oprymea 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Raz na dobę.
Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Oprymea 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oprymea 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Raz na dobę.
Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Oprymea 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oprymea 1,57 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Raz na dobę.
Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Oprymea 1,57 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 1,57 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oprymea 2,1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Raz na dobę.
Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Oprymea 2,1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 2,1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oprymea 2,62 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Raz na dobę.
Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Oprymea 2,62 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 2,62 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Oprymea 3,15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

10 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
30 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
90 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Raz na dobę.
Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Oprymea 3,15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 3,15 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

TYLKO ZEWSTAW ROZPOCZYNAJĄCY LECZENIE
INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO (3-tygodniowy zestaw rozpoczynający leczenie zawierający 3 pudełka po 7 tabletek o przedłużonym uwalnianiu)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 0,26 mg
Oprymeia 0,52 mg
Oprymeia 1,05 mg
tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Oprymeia 0,26 mg: Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,26 mg pramipeksolu (w postaci 0,375 mg jednowodnego dwuchlorowodoru pramipeksolu).
Oprymeia 0,52 mg: Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 0,52 mg pramipeksolu (w postaci 0,75 mg jednowodnego dwuchlorowodoru pramipeksolu).
Oprymeia 1,05 mg: Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1,05 mg pramipeksolu (w postaci 1,5 mg jednowodnego dwuchlorowodoru pramipeksolu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Zestaw rozpoczynający leczenie

Każde opakowanie zawierające 21 tabletek o przedłużonym uwalnianiu na 3-tygodniowy schemat leczenia zawiera:

7 tabletek Oprymeia 0,26 mg
7 tabletek Oprymeia 0,52 mg
7 tabletek Oprymeia 1,05 mg

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Raz na dobę.
Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/469/054

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Oprymeia 0,26 mg
Oprymeia 0,52 mg
Oprymeia 1,05 mg
tabletki o przedłużonym uwalnianiu

TYLKO ZEWSTAW ROZPOCZYNAJĄCY LECZENIE
INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

WEWNĘTRZNE PUDEŁKO (Tydzień 1)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

7 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
Tydzień 1

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Raz na dobę.
Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/469/054

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Oprymea 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

TYLKO ZEWSTAW ROZPOCZYNAJĄCY LECZENIE
MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (Tydzień 1)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 0,26 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Tydzień 1

TYLKO ZEWSTAW ROZPOCZYNAJĄCY LECZENIE
INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

WEWNĘTRZNE PUDEŁKO (Tydzień 2)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

7 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
Tydzień 2

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Raz na dobę.
Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/469/054

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Oprymea 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

TYLKO ZEWSTAW ROZPOCZYNAJĄCY LECZENIE
MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (Tydzień 2)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 0,52 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Tydzień 2

TYLKO ZEWSTAW ROZPOCZYNAJĄCY LECZENIE
INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

WEWNĘTRZNE PUDEŁKO (Tydzień 3)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymeia 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu

7 tabletek o przedłużonym uwalnianiu
Tydzień 3

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Raz na dobę.
Tabletki należy połykać w całości. Tabletek nie należy żuć, dzielić ani kruszyć.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/469/054

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Oprymeia 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

TYLKO ZEWSTAW ROZPOCZYNAJĄCY LECZENIE
MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER (Tydzień 3)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Oprymea 1,05 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Pramipeksol

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

KRKA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Tydzień 3