

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

MEDOPEXOL 0,18 mg comprimate

MEDOPEXOL 0,7 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

MEDOPEXOL 0,18 mg comprimate:

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,25mg, echivalent cu pramipexol 0,18.

MEDOPEXOL 0,7 mg comprimate:

Fiecare comprimat conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 1,0 mg, echivalent cu pramipexol 0,7 mg.

Notă:

Dozele de pramipexol menționate în literatura de specialitate se referă la sarea de pramipexol.

De aceea, dozele vor fi exprimate atât ca pramipexol bază liberă, cât și ca sare (între paranteze).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Concentrația (mg bază)	Aspect
0,18	comprimate biconvexe, oblongi, de culoare albă, cu linie mediană pe ambele fețe (dimensiuni: aproximativ 8 mm x 4 mm)
0,7	comprimate rotunde, plate, de culoare albă, cu linie mediană pe o față (diametrul de aproximativ 9mm)

MEDOPEXOL 0,18 mg 0,7 mg comprimate:
comprimatele pot fi divizate în două doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

MEDOPEXOL este indicat la adulți pentru tratamentul semnelor și simptomelor formei idiopatice a bolii Parkinson, singur (fără levodopa) sau în asociere cu levodopa, de exemplu pe tot parcursul bolii, până în stadiile avansate, când levodopa își pierde eficacitatea sau când eficacitatea sa nu persistă și devine fluctuantă (fluctuații de tip “on-off”).

MEDOPEXOL este indicat la adulți pentru tratamentul simptomatic al Sindromului picioarelor neliniștite de natură idiopatică, de intensitate moderată până la severă, în doze de până la 0,54 mg bază (0,75 mg sare) (vezi pct. 4.2.).

4.2 Doze și mod de administrare

Pentru doze care nu pot fi realizate cu MEDOPEXOL, sunt disponibile medicamente cu alte concentrații de pramipexol.

Doze

Boala Parkinson

Doza zilnică se administrează divizată în prize egale de trei ori pe zi.

Inițierea tratamentului

Dozele trebuie crescute treptat, începând de la o doză inițială zilnică de pramipexol bază 0,264 mg (pramipexol sare 0,375 mg) care se mărește apoi la interval de 5-7 zile. Dacă nu apar reacții de intoleranță, doza se crește treptat până se ajunge la efectul terapeutic maxim.

Schema de creștere a dozelor de MEDOPEXOL				
Săptămâna	Doza (mg bază)	Doza zilnică totală (mg bază)	Doza (mg sare)	Doza zilnică totală (mg sare)
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	3 x 0,5	1,50

Dacă doza trebuie mărită în continuare, doza zilnică trebuie crescută cu câte 0,54 mg pramipexol bază (0,75 mg pramipexol sare) pe săptămână, până la doza maximă de 3,3 mg pramipexol bază (4,5 mg pramipexol sare) pe zi.

Totuși, trebuie menționat că incidența somnolenței crește la doze mai mari de 1,1 mg pramipexol bază (1,5 mg pramipexol sare) pe zi (vezi pct. 4.8).

Tratamentul de întreținere

Doza zilnică trebuie să fie cuprinsă între 0,264 mg pramipexol bază (0,375 mg pramipexol sare) și un maximum de 3,3 mg pramipexol bază (4,5 mg pramipexol sare). În cadrul a trei studii-pivot care au urmărit creșterea dozelor, eficacitatea tratamentului a fost înregistrată începând de la doza de 1,1 mg pramipexol bază (1,5 mg pramipexol sare) pe zi. Ajustări ulterioare ale dozelor trebuie făcute în funcție de răspunsul clinic și de apariția reacțiilor adverse. În cadrul studiilor clinice, aproximativ 5% din pacienți au fost tratați cu doze sub 1,1 mg pramipexol bază (1,5 mg pramipexol sare). În stadiile avansate ale bolii Parkinson, doze zilnice mai mari de 1,1 mg pramipexol bază (1,5 mg pramipexol sare) pot fi utile la pacienții la care se intenționează reducerea dozei de levodopa. Se recomandă ca dozele de levodopa să fie reduse, atât pe durata creșterii dozei, cât și a tratamentului de întreținere cu MEDOPEXOL, în funcție de răspunsul clinic al fiecărui pacient (vezi pct. 4.5).

Înteruperea tratamentului

Înteruperea bruscă a tratamentului cu medicamente dopaminergice poate duce la apariția sindromului neuroleptic malign sau a sindromului de sevraj la întreruperea administrării agonistului dopaminei. Tratamentul cu pramipexol trebuie redus în mod treptat, cu câte 0,54 mg pramipexol bază (0,75 mg pramipexol sare) pe zi, până când doza zilnică ajunge la 0,54 mg pramipexol bază (0,75 mg pramipexol sare). Apoi, doza trebuie redusă cu câte 0,264 mg pramipexol bază (0,375 mg pramipexol sare) pe zi (vezi pct. 4.4).

Totuși, sindromul de sevraj la întreruperea administrării agonistului dopaminei poate să apară în timpul reducerii treptate a dozei și poate fi necesară o creștere temporară a dozei înainte de reluarea reducerii treptate a dozei (vezi pct. 4.4).

Pacienții cu insuficiență renală

Eliminarea pramipexolului este dependentă de funcția renală. Pentru inițierea tratamentului, se recomandă următoarea schemă terapeutică:

Pacienții cu un clearance al creatininei peste 50 ml/min nu necesită reducerea dozei zilnice sau a frecvenței administrării.

La pacienții cu clearance al creatininei între 20 și 50 ml/min, doza zilnică inițială de MEDOPEXOL trebuie divizată în două prize, începând cu doza de 0,088 mg pramipexol bază (0,125 mg pramipexol sare) de două ori pe zi (0,176 mg pramipexol bază/0,25 mg pramipexol sare pe zi). Nu trebuie depășită o doză zilnică maximă de 1,57 mg pramipexol bază (2,25 mg pramipexol sare).

La pacienții cu clearance al creatininei sub 20 ml/min, doza zilnică de MEDOPEXOL se administrează în priză unică, începând cu doza de 0,088 mg pramipexol bază (0,125 mg pramipexol sare) pe zi. Nu trebuie depășită o doză zilnică maximă de 1,1 mg pramipexol bază (1,5 mg pramipexol sare).

Dacă funcția renală se reduce pe parcursul tratamentului de întreținere, doza zilnică de MEDOPEXOL trebuie redusă cu același procentaj cu cel cu care scade funcția renală, de exemplu, dacă clearance-ul creatininei scade cu 30%, atunci doza zilnică de MEDOPEXOL trebuie redusă cu 30%. Dacă clearance-ul creatininei este cuprins între 20 și 50 ml/min, doza zilnică poate fi divizată în două prize, iar dacă clearance-ul creatininei este sub 20 ml/min, se administrează sub formă de doză zilnică unică.

Pacienții cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ajustarea dozei probabil nu este necesară, deoarece aproximativ 90% din substanța activă absorbită este excretată pe cale renală. Totuși, influența insuficienței hepatice asupra farmacocineticii pramipexolului nu a fost practic investigată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea MEDOPEXOL la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. MEDOPEXOL nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația boala Parkinson.

Sindromul picioarelor neliniștite

Doza inițială recomandată de MEDOPEXOL este de 0,088 mg bază (0,125 mg sare) administrată o dată pe zi cu 2-3 ore înainte de culcare. Pentru pacienții care necesită o atenuare simptomatică suplimentară, doza poate fi crescută la interval de 4-7 zile până la maximum de 0,54 mg bază (0,75 mg sare) pe zi (conform tabelului de mai jos).

Schema de creștere a dozelor de MEDOPEXOL		
Faza de creștere	O dată pe zi seara (mg bază)	O dată pe zi seara (mg sare)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* la nevoie		

Se va evalua răspunsul pacienților după 3 luni de tratament și se va reconsidera necesitatea continuării tratamentului. Dacă tratamentul este întrerupt mai mult de câteva zile acesta trebuie re-inițiat prin creșterea dozei așa cum este menționat mai sus.

Întreruperea tratamentului

Deoarece doza zilnică pentru tratamentul Sindromului picioarelor neliniștite nu va depăși 0,54 mg bază (0,75 mg sare), administrarea MEDOPEXOL poate fi întreruptă fără scăderea dozei. Într-un studiu clinic placebo controlat cu durata de 26 săptămâni, revenirea simptomelor Sindromului picioarelor neliniștite (creșterea gradului de severitate al simptomelor prin

comparație cu valorile inițiale) a fost observat la 10% dintre pacienți (14 din 135) după întreruperea bruscă a tratamentului. Acest efect a fost similar, indiferent de doză.

Insuficiență renală

Eliminarea pramipexolului este dependentă de funcția renală. Pacienții cu un clearance al creatininei peste 20 ml/min nu necesită reducerea dozei zilnice. Utilizarea MEDOPEXOL la pacienții hemodializați sau la pacienții cu insuficiență renală severă nu a fost studiată.

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ajustarea dozei nu este necesară, deoarece aproximativ 90% din substanța activă absorbită este excretată pe cale renală.

Copii și adolescenți

MEDOPEXOL nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani din cauza lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea

Sindromul Tourette

Copii și adolescenți

MEDOPEXOL nu este recomandat pentru administrare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece siguranța și eficacitatea MEDOPEXOL la acest grup nu au fost stabilite. MEDOPEXOL nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu sindrom Tourette, deoarece raportul beneficiu-risc este negativ pentru această afecțiune (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Comprimatele se administrează oral, înghițite cu apă, și pot fi luate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1..

4.4 Atenționări speciale și precauții pentru utilizare

La pacienții cu boală Parkinson și insuficiență renală se recomandă reducerea dozei de MEDOPEXOL, așa cum este prezentat la pct. 4.2.

Halucinații

Halucinațiile sunt cunoscute ca reacție adversă la tratamentul cu agonști dopaminergici și levodopa. Pacienții trebuie avertizați asupra posibilității apariției halucinațiilor (mai ales vizuale).

Dischinezie

În stadiile avansate ale bolii Parkinson, în timpul creșterii inițiale a dozei de MEDOPEXOL administrat în asociere cu levodopa, poate apărea dischinezie. În această situație, doza de levodopa trebuie redusă.

Distonie

În urma inițierii tratamentului cu pramipexol sau a creșterii treptate a dozei, la pacienții cu boala Parkinson s-a raportat ocazional distonie axială, inclusiv antecolis, camptocormie și pleurotonus (sindrom Pisa). Cu toate că distonia poate fi un simptom al bolii Parkinson, la acești pacienți simptomele s-au îmbunătățit după reducerea dozei sau după oprirea tratamentului cu pramipexol. În cazul apariției distoniei, trebuie să se reevalueze schema terapeutică cu medicamente dopaminergice și să se ia în considerare ajustarea dozei de pramipexol.

Episoade de somn cu instalare bruscă și somnolență

MEDOPEXOL a fost asociat cu somnolență și episoade de somn cu instalare bruscă, mai ales la pacienții cu boală Parkinson. Instalarea bruscă a somnului în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără a fi conștient sau fără semne de avertizare, a fost raportată mai puțin frecvent. Pacienții trebuie informați asupra acestui fapt și avertizați să manifeste prudență atunci când conduc vehicule sau lucrează cu utilaje

în timpul tratamentului cu MEDOPEXOL. Pacienții care au manifestat somnolență și/sau episoade de somn cu instalare bruscă trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea de utilaje. În plus, trebuie avută în vedere micșorarea dozei sau întreruperea tratamentului. Din cauza posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență la pacienții tratați concomitent cu alte medicamente sedative sau care consumă băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu pramipexol (vezi pct. 4.5, 4.7 și pct. 4.8).

Tulburări ale controlului impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru a observa instalarea tulburărilor de control al impulsurilor. Pacienții și persoanele care îi au în îngrijire trebuie să fie conștienți de faptul că pot să apară alte simptome ale tulburărilor de control al impulsurilor comportamentale, inclusiv dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, obsesia cumpărăturilor și creșterea necontrolată a apetitului alimentar, ce au fost raportate la pacienții tratați cu agonști dopaminergici, inclusiv MEDOPEXOL.

Trebuie luată în considerare micșorarea dozei / întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă se instalează astfel de simptome.

Sindromul dereglării dopaminei

Sindromul dereglării dopaminei (SDD) este o tulburare de tipul dependenței care duce la utilizarea excesivă a medicamentului, observată la unii pacienți tratați cu medicamente dopaminergice, inclusiv pramipexol. Înainte de inițierea tratamentului, pacienții și persoanele care asigură îngrijirea acestora trebuie atenționați cu privire la riscul potențial de apariție a SDD.

Episoade maniacale și delir

Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru a observa instalarea episoadelor maniacale și a delirului. Pacienții și persoanele care îi au în îngrijire trebuie să fie conștienți că pacienții tratați cu pramipexol pot manifesta episoade maniacale și delir. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei / întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă se instalează astfel de simptome.

Pacienți cu tulburări psihotice

Pacienții cu tulburări psihotice trebuie tratați cu agonști dopaminergici numai dacă beneficiile anticipate sunt mai mari decât riscurile potențiale.

Trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente antipsihotice și pramipexol (vezi pct. 4.5).

Consult oftalmologic periodic

Se recomandă consult oftalmologic la intervale regulate sau dacă apar tulburări de vedere.

Boli cardiovasculare severe

În cazul existenței bolilor cardiovasculare severe, se recomandă prudență. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, mai ales la debutul tratamentului, din cauza riscului general de hipotensiune arterială ortostatică asociat terapiei dopaminergice.

Sindrom neuroleptic malign

Simptome caracteristice sindromului neuroleptic malign au fost raportate în asociere cu întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente dopaminergice (vezi pct. 4.2).

Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei (DAWS)

DAWS a fost raportat la agonștii dopaminei, inclusiv pramipexol (vezi pct. 4.8). Pentru întreruperea tratamentului la pacienții cu boala Parkinson, doza de pramipexol trebuie redusă treptat (vezi pct. 4.2). Date limitate sugerează că pacienții cu tulburări ale controlului impulsurilor și cei cărora li se administrează o doză zilnică crescută și/sau doze cumulative crescute de agonști ai dopaminei pot prezenta un risc mai mare de apariție a DAWS. Simptomele de sevraj pot include apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirație și durere și nu răspund la levodopa. Înainte de reducerea treptată a dozei și întreruperea administrării de pramipexol, pacienții trebuie informați în privința posibilelor simptome de sevraj. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape în timpul reducerii treptate a dozei și opririi administrării. În caz de simptome de sevraj severe și/sau persistente, poate fi avută în vedere readministrarea temporară de pramipexol la cea mai mică doză eficace.

Exacerbare

Datele din literatură indică faptul că tratamentul sindromului picioarelor neliniștite cu medicamente dopaminergice poate duce la exacerbarea acestuia. Exacerbarea se referă la declanșarea simptomelor seara mai devreme (sau chiar după amiaza), la accentuarea simptomelor, și la extinderea simptomelor spre alte extremități. Exacerbarea a fost investigată

în mod special într-un studiu clinic controlat timp de 26 săptămâni. A fost observată exacerbare la 11,8% dintre pacienți în grupul tratat cu pramipexol (N = 152) și la 9,4% dintre pacienți în grupul la care s-a administrat placebo (N = 149). O analiză Kaplan-Meier privind exacerbarea în timp a arătat că nu există o diferență semnificativă între grupul tratat cu pramipexol și cel la care s-a administrat placebo.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legare de proteinele plasmatic

La om, pramipexolul se leagă de proteinele plasmatic într-o proporție foarte mică (< 20%), și metabolizarea este redusă. De aceea, sunt improbabile interacțiuni cu alte medicamente care influențează legarea de proteinele plasmatic sau eliminarea prin metabolizare. Deoarece anticolinergicele sunt eliminate mai ales prin metabolizare, posibilitatea interacțiunilor este redusă, deși interacțiunile cu anticolinergice nu au fost practic investigate. Nu există interacțiuni farmacocinetice cu selegilina sau cu levodopa.

Inhibitori/competitori ai căilor de eliminare renală activă

Cimetidina reduce clearance-ul renal al pramipexolului cu aproximativ 34%, probabil din cauza inhibării sistemului de transport al cationilor secretați la nivelul tubilor renali. De aceea, medicamentele care inhibă această cale activă de eliminare renală sau sunt eliminate pe această cale, cum sunt cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatina, chinina și procainamida pot interacționa cu pramipexolul, cu reducerea clearance-ului pramipexolului. În cazul administrării acestor medicamente concomitent cu MEDOPEXOL, trebuie avută în vedere reducerea dozei de pramipexol.

Asociere cu levodopa

Când MEDOPEXOL este administrat în asociere cu levodopa, se recomandă ca doza de levodopa să fie redusă, iar doza altor medicamente antiparkinsoniene să fie menținută constantă în perioada în care doza de MEDOPEXOL este crescută.

Din cauza posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență la pacienții tratați concomitent cu alte medicamente sedative sau care consumă băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu pramipexol (vezi pct. 4.4, 4.7 și 4.8).

Medicamente antipsihotice

Trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente antipsihotice și pramipexol (vezi pct. 4.4), de exemplu dacă sunt de așteptat efecte antagoniste.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Efectul asupra sarcinii și alăptării nu a fost investigat la om. Pramipexolul nu a demonstrat potențial teratogen la șobolan și iepure, dar s-a dovedit embriotoxic la șobolan la doze materno-toxice (vezi pct.5.3). În timpul sarcinii MEDOPEXOL trebuie administrat numai dacă este absolut necesar și anume dacă beneficiile potențiale justifică riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea

Deoarece pramipexolul inhibă secreția de prolactină la om, inhibarea lactației este de așteptat.

Excreția de MEDOPEXOL în laptele matern nu a fost studiată la femeie. La șobolan, concentrația de substanță activă marcată radioactiv a fost mai mare în lapte decât în plasmă.

În absența datelor disponibile la om, MEDOPEXOL nu trebuie administrat în perioada alăptării. Totuși, dacă tratamentul este absolut necesar, se recomandă întreruperea alăptării.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra fertilității la om. Studiile la animale, arată că pramipexolul afectează ciclurile estrale și reduce fertilitatea la femele, cum este de așteptat de la un agonist al dopaminei. Totuși, aceste studii nu au arătat efecte dăunătoare directe sau indirecte privind fertilitatea la masculi.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

MEDOPEXOL poate avea o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pot să apară halucinații și somnolență.

Pacienții aflați în tratament cu MEDOPEXOL și care prezintă somnolență și/sau episoade de somn cu instalare bruscă trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu se angajeze în activități (de exemplu, folosirea de utilaje) în care afectarea atenției ar putea să-i pună pe ei sau pe persoanele din jur în pericol de accidente grave sau letale, până când aceste episoade recurente sau somnolența nu dispar (vezi și pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Din analizarea datelor obținute din studiile clinice controlate cu placebo, cuprinzând un număr de 1923 pacienți tratați cu pramipexol și 1354 pacienți la care s-a administrat placebo, a rezultat că au fost raportate frecvent reacții adverse pentru ambele grupuri. 63% dintre pacienții cărora li s-a administrat pramipexol și 52% dintre pacienții la care s-a administrat placebo au raportat cel puțin o reacție adversă.

Majoritatea reacțiilor adverse la medicament apar de obicei la începutul tratamentului și cele mai multe au tendința de a dispărea chiar în cazul continuării tratamentului. În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse au fost listate în funcție de frecvență (numărul de pacienți care pot manifesta reacția), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Boală Parkinson, cele mai frecvente reacții adverse

Cele mai frecvente ($\geq 5\%$) reacții adverse raportate la pacienții cu boală Parkinson, mai frecvente în cazul celor tratați cu pramipexol decât cu placebo au fost greață, dischinezie, hipotensiune arterială, amețeli, somnolență, insomnie, constipație, halucinații, cefalee și oboseală. Incidența somnolenței este crescută la doze mai mari de 1,5 mg pramipexol sare pe zi (vezi pct. 4.2). Reacțiile adverse mai frecvente în cazul asocierii cu levodopa au fost dischineziile. La începutul tratamentului poate să apară hipotensiune arterială, în special dacă doza este crescută prea repede.

Tablelul 1: Boală Parkinson

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă
Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	pneumonie
Tulburări endocrine	
Mai puțin frecvente	secreție necorespunzătoare de hormon antidiuretic ¹
Tulburări psihice	

Frecvente	vise neobișnuite, tulburări comportamentale legate de controlul impulsurilor, confuzie, halucinații, insomnie
Mai puțin frecvente	creștere necontrolată a apetitului alimentar ¹ , obsesie a cumpărăturilor, delir, hiperfagie ¹ , hipersexualitate, tulburări de libido, paranoia, dependență patologică de jocuri de noroc, neliniște, delir
Rare	manie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	amețeli, dischinezie, somnolență
Frecvente	cefalee
Mai puțin frecvente	amnezie, hiperchinezie, somn cu instalare bruscă, sincopă
Tulburări vizuale	
Frecvente	tulburări de vedere, inclusiv diplopie, vedere încețoșată și acuitate vizuală redusă
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	Insuficiență cardiacă ¹
Tulburări vasculare	
Frecvente	hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	dispnee, sughit
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	greață
Frecvente	constipație, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	reacții de hipersensibilitate, puruit, erupție cutanată
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	oboseală, edem periferic
Cu frecvență necunoscută	Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei, incluzând apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere.
Investigații diagnostice	
Frecvente	scădere în greutate
Mai puțin frecvente	creștere în greutate

¹Această reacție adversă a fost observată în cadrul experienței post-autorizare. Cu o certitudine de 95 %, categoria de frecvență nu este mai mare decât mai puțin frecvente, dar ar putea fi mai mică. O estimare precisă a frecvenței nu este posibilă deoarece reacția adversă nu a fost raportată în baza de date a studiului clinic în care au fost înrolați 2762 pacienți cu boală Parkinson tratați cu pramipexol.

Sindromul picioarelor neliniștite, cele mai frecvente reacții adverse

Cele mai frecvente (≥5%) reacții adverse raportate la pacienții cu sindromul picioarelor neliniștite tratați cu pramipexol au fost greață, cefalee, amețeli și oboseală. Greața și oboseala au fost raportate mai des la femeile tratate cu pramipexol (20,8% și respectiv 10,5%) comparativ cu bărbații (6,7% și respectiv 7,3%).

Tabelul 2: Sindromul picioarelor neliniștite

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă
Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	pneumonie
Tulburări endocrine	
Mai puțin frecvente	secreție necorespunzătoare de hormon antidiuretic ¹
Tulburări psihice	
Frecvente	vise neobișnuite, insomnie,
Mai puțin frecvente	tulburări comportamentale legate de controlul impulsurilor cum ar fi creștere necontrolată a apetitului alimentar, obsesie a cumpărăturilor, hipersexualitate și dependență patologică de jocuri de noroc ¹ , stare de confuzie, delir ¹ , halucinații, hiperfagie ¹ , tulburări ale libidoului, paranoia ¹ , neliniște, episoade maniacale ¹ , delir ¹
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	amețeli, cefalee, somnolență
Mai puțin frecvente	amnezie ¹ , dischinezie, hiperchinezie ¹ somn cu instalare bruscă, sincopă
Tulburări vizuale	
Mai puțin frecvente	tulburări de vedere, inclusiv diplopie, vedere încețoșată și acuitate vizuală redusă
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	insuficiență cardiacă ¹
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	dispnee, sughit
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	greață
Frecvente	constipație, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	reacții de hipersensibilitate, prurit, erupție cutanată
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	oboseală,
Mai puțin frecvente	edem periferic
Cu frecvență necunoscută	Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei, incluzând apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere.
Investigații diagnostice	
Mai puțin frecvente	Scădere în greutate, inclusiv scădere a apetitului alimentar, creștere în greutate

¹Această reacție adversă a fost observată în cadrul experienței post-autorizare. Cu o certitudine de 95%, categoria de frecvență nu este mai mare decât mai puțin frecvente, dar ar putea fi mai mică. O estimare precisă a frecvenței nu este posibilă deoarece reacția adversă nu a fost raportată în baza de date a studiului clinic în care au fost înrolați 1395 pacienți cu altă afecțiune tratați cu pramipexol.

Somnolență

Tratamentul cu pramipexol a fost asociat cu somnolență (8,6%) și, mai puțin frecvent, cu somnolență diurnă excesivă și episoade de somn cu instalare bruscă (vezi și pct. 4.4.).

Tulburări ale libidoului

Pramipexol se poate asocia mai puțin frecvent cu afectarea libidoului (creștere sau diminuare).

Tulburări legate de controlul impulsurilor

Dependența patologică de jocuri de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, obsesia cumpărăturilor și creșterea necontrolată a apetitului alimentar au fost raportate la pacienții tratați cu agonști dopaminergici, inclusiv MEDOPEXOL (vezi și pct.4.4).

Într-un studiu de control și screening retrospectiv, încrucișat, care a inclus 3090 pacienți cu boală Parkinson, 13,6% dintre pacienții care au utilizat tratament dopaminergic sau non-dopaminergic au manifestat simptome de tulburări comportamentale în ultimele șase luni. Manifestările observate au inclus dependență patologică față de jocurile de noroc, obsesie a cumpărăturilor, creștere necontrolată a apetitului alimentar și comportament sexual compulsiv (hipersexualitate). Posibili factorii de risc independenți pentru tulburările de control ale impulsurilor includ tratamente cu dopaminergice și tratamente cu doze mari de dopaminergice, vârsta tânără (≤ 65 ani), celibatul, și antecedente familiale ale dependenței patologice față de jocurile de noroc.

Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei

Pot apărea reacții adverse non-motorii la reducerea treptată sau oprirea administrării agonștilor dopaminei, incluzând pramipexolul. Simptomele includ apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere (vezi pct. 4.4).

Insuficiență cardiacă

În cadrul studiilor clinice și a experienței post-autorizare, insuficiența cardiacă a fost raportată la pacienți tratați cu pramipexol. Într-un studiu farmacoepidemiologic, utilizarea pramipexolului a fost asociată cu un risc crescut de insuficiență cardiacă, comparativ cu o terapie fără pramipexol (raportul de risc observat 1,86; ÎI 95% 1,21-2,85).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică în ceea ce privește supradozajul masiv. Evenimentele adverse anticipate ar fi cele legate de proprietățile farmacodinamice ale agonștilor dopaminergici, incluzând greață, vărsături, hiperchinezie, halucinații, agitație și hipotensiune arterială. Nu este stabilit un antidot pentru supradozajul cu agonști dopaminergici. Dacă există semne de stimulare a sistemului nervos central, se poate recomanda administrarea unui neuroleptic. Tratamentul supradozajului poate necesita măsuri generale de susținere, lavaj gastric, administrare intravenoasă de lichide, administrare de cărbune activat și monitorizare electrocardiografică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente anti-Parkinsoniene, agoniști dopaminergici, codul ATC: N04BC05.

Mecanism de acțiune

Pramipexolul este un agonist dopaminergic care se leagă cu selectivitate și specificitate mare de subfamilia D₂ a receptorilor pentru dopamină, având o afinitate preponderentă pentru receptorii D₃ și o activitate intrinsecă totală.

Pramipexolul ameliorează deficitul motorii din boala Parkinson prin stimularea receptorilor dopaminergici din nucleul striat. Studiile la animale de laborator demonstrează că pramipexolul inhibă sinteza, eliberarea și turnover-ul dopaminei.

Efecte farmacodinamice

În studiile efectuate la voluntari, a fost observată diminuarea secreției de prolactină dependent de doză. Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși, s-a observat o creștere a tensiunii arteriale și a frecvenței bătăilor inimii, atunci când creșterea dozelor de pramipexol sub formă de comprimate cu eliberare prelungită a fost efectuată într-un ritm mai rapid (la interval de 3 zile) decât cel recomandat, până la maxim 3,15 mg pramipexol bază (4,5 mg pramipexol sare) pe zi. Astfel de efecte nu au fost observate în studiile efectuate la pacienți.

Eficacitate și siguranță clinică în boala Parkinson

La pacienți, pramipexolul ameliorează semnele și simptomele formei idiopatice de boală Parkinson. Studiile clinice controlate au inclus aproximativ 1800 pacienți aflați în stadiile Hoehn și Yahr I-IV de boală. Dintre aceștia, aproximativ 1000 se aflau în stadii avansate de boală, utilizau tratament concomitent cu levodopa și aveau complicații motorii.

În stadiile incipiente și avansate de boală Parkinson, eficacitatea pramipexolului în studiile clinice controlate a fost menținută timp de aproximativ 6 luni. În studiile clinice deschise care au continuat timp de peste 3 ani, nu au fost înregistrate semne de diminuare a eficacității terapeutice.

Într-un studiu controlat, dublu-orb, cu durată de 2 ani, tratamentul inițial cu pramipexol a întârziat în mod semnificativ apariția complicațiilor motorii și a redus incidența acestora, comparativ cu tratamentul inițial cu levodopa. Această întârziere a apariției complicațiilor motorii în cazul pramipexolului trebuie pusă în balanță cu ameliorarea mai bună a funcțiilor motorii înregistrată în cazul terapiei cu levodopa (măsurată ca modificare medie pe scala UPDRS). Incidența generală a halucinațiilor și somnolenței a fost, în general, mai mare în faza de creștere a dozelor la grupul de tratament cu pramipexol. Totuși, nu a fost înregistrată nicio diferență semnificativă în cursul fazei de întreținere. Aceste date trebuie avute în vedere atunci când trebuie luată decizia de a începe tratamentul cu pramipexol la pacienții cu boală Parkinson.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pramipexol la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala Parkinson (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Eficacitate și siguranță clinică în Sindromul picioarelor neliniștite

Eficacitatea pramipexol a fost evaluată în patru studii clinice controlate cu placebo la aproximativ 1000 de pacienți cu Sindromul picioarelor neliniștite idiopatic, cu intensitate moderată până la severă.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost modificarea medie față de valorile inițiale ale scorului la Scala de Evaluare a Sindromului picioarelor neliniștite (SESPR) și la Impresia clinică globală a ameliorării (ICGA). Pentru ambele criterii finale principale s-au observat diferențe semnificative

statistic la grupurile tratate cu doze de pramipexol de 0,25 mg, 0,5 mg și 0,75 mg pramipexol sare, față de placebo. După 12 săptămâni de tratament, scorul la SESPR s-a ameliorat de la 23,5 la 14,1 puncte pentru placebo și de la 23,4 la 9,4 puncte pentru pramipexol (doze combinate). Diferența medie ajustată a fost de -4,3 puncte (ÎI 95% -6,4; -2,1 puncte, valoare $p < 0,0001$). Ratele de răspuns pentru ICGA (ameliorat, foarte mult ameliorat) au fost 51,2% pentru placebo și 72,0% pentru pramipexol (diferența de 20% ÎI 95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0,0005$). S-a observat eficacitatea la doze de pramipexol bază 0,088 mg (pramipexol sare 0,125 mg) pe zi după prima săptămână de tratament.

Într-un studiu de polisomnografie controlat cu placebo cu durata de 3 săptămâni, MEDOPEXOL a redus semnificativ numărul de mișcări periodice ale membrelor pe durata perioadei de stat în pat.

Eficacitatea pe termen lung a fost evaluată într-un studiu clinic placebo controlat. După 26 săptămâni de tratament, s-a observat o reducere medie ajustată a valorilor scorului total la Scala de Evaluare a Sindromului picioarelor neliniștite SESPR/IRLS de 13,7 și de 11,1 puncte pentru grupul tratat cu pramipexol și respectiv pentru grupul la care s-a administrat placebo, cu o diferență medie semnificativă din punct de vedere statistic ($p = 0,008$) între tratamente de -2,6. Ratele de răspuns ICGA (mult ameliorat, foarte mult ameliorat) au fost de 50,3% (80/159) și 68,5% (111/162) pentru placebo și respectiv pramipexol ($p = 0,001$), ceea ce corespunde unui număr de 6 pacienți necesar pentru a fi tratați (NNT) (95%ÎI: 3,5, 13,4).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu MEDOPEXOL la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți pentru indicația Sindromul picioarelor neliniștite (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Eficacitate și siguranță clinică în Sindromul Tourette

Eficacitatea pramipexolului (0,0625-0,5 mg/zi) la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani cu sindrom Tourette a fost evaluată într-un studiu clinic, dublu-orb, randomizat, placebo controlat, cu doză variabilă, cu durata de 6 săptămâni. Au fost randomizați un total de 63 pacienți (43 tratați cu pramipexol, 20 la care s-a administrat placebo). Criteriul principal de evaluare a fost modificarea medie față de valorile inițiale ale scorului pe Scala de Evaluare a Ticurilor Total Tic Score (TTS) a Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Nu a fost înregistrată nicio diferență între pramipexol și placebo atât în ceea ce privește criteriul principal de evaluare cât și oricare dintre criteriile secundare de evaluare a eficacității, inclusiv scorul total YGTSS, Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression of

Improvement (CGI-I) sau Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Evenimentele adverse care au apărut la cel puțin 5% de pacienți din grupul tratat cu pramipexol și mai frecvent la pacienții tratați cu pramipexol, decât la cei la care s-a administrat placebo au fost: durere de cap (27,9%, placebo 25,0%), somnolență (7,0%, placebo 5,0%), greață (18,6%, placebo 10,0%), vărsături (11,6%, placebo 0,0%), dureri în etajul abdominal superior (7,0%, placebo 5,0%), hipotensiune arterială ortostatică (9,3%, placebo 5,0%), mialgie (9,3%, placebo 5,0%), tulburări de somn (7,0%, placebo 0,0%), dispnee (7,0%, placebo 0,0%) și infecții la nivelul căilor respiratorii superioare (7,0%, placebo 5,0%). Alte evenimente adverse semnificative, care au dus la întreruperea administrării medicației la pacienți tratați cu pramipexol, au fost stări confuzionale, tulburări de vorbire sau agravare a afecțiunii (vezi pct. 4.2).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, pramipexolul este absorbit rapid și complet. Biodisponibilitatea absolută este mai mare de 90%, iar concentrația plasmatică maximă se atinge în intervalul de 1-3 ore de la administrare.

Administrarea în timpul meselor nu reduce gradul de absorbție a pramipexolului, ci doar viteza acesteia. Pramipexolul are o cinetică liniară, iar concentrația plasmatică variază puțin interindividual.

Distribuție

La om, legarea pramipexolului de proteinele plasmatice este foarte mică (< 20%), iar volumul de distribuție mare (400 l). La șobolan au fost observate concentrații mari în țesutul cerebral (de aproximativ 8 ori mai mari decât cele plasmatice).

Metabolizare

La om, pramipexolul este metabolizat numai în mică măsură.

Eliminare

Excreția renală de pramipexol nemodificat reprezintă calea majoră de eliminare. Aproximativ 90% din doza marcată cu ¹⁴C este eliminată pe cale renală, în timp ce mai puțin de 2% se regăsește în materiile fecale. Clearance-ul total al pramipexolului este de aproximativ 500 ml/min, iar clearance-ul renal de aproximativ 400 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) variază între 8 ore la persoanele tinere și 12 ore la persoanele vârstnice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studii de toxicitate după doze repetate arată că pramipexolul are efecte funcționale, afectând mai ales SNC și funcția de reproducere la femele, datorată determinate probabil de exagerarea efectelor farmacodinamice.

La cobai a fost observată scăderea tensiunii arteriale diastolice și sistolice și a frecvenței cardiace, iar la maimuță tendința la efecte hipotensive.

La șobolan și iepure au fost studiate efectele potențiale ale pramipexolului asupra funcției de reproducere.

Pramipexolul nu a demonstrat efecte teratogene la șobolan și iepure, dar a manifestat efecte embriotoxice la șobolan, la doze maternotoxice. Din cauza speciilor de animale selectate și a parametrilor investigați limitați, reacțiile adverse ale pramipexolului asupra sarcinii și asupra fertilității la sexul masculin nu au fost pe deplin elucidate.

La șobolan a fost observată o întârziere a dezvoltării organelor sexuale (de exemplu separare a prepuțului și deschidere a vaginului). Relevanța pentru om este necunoscută.

Pramipexolul nu este genotoxic. În cadrul unui studiu privind carcinogenitatea, la șobolanii de sex masculin au fost înregistrate hiperplazie a celulelor Leydig și adenoame, explicate prin efectul de inhibare a prolactinei de către pramipexol. Această observație nu prezintă relevanță clinică la om. Același studiu a arătat și că, la doze de 2 mg/kg (pramipexol sare) sau mai mari, tratamentul cu pramipexol a fost asociat cu degenerescență retiniană la șobolanii albiși. Aceste din urmă efecte nu au fost observate și la șobolanii pigmentați și nici în cadrul unui studiu de carcinogenitate cu durata de 2 ani efectuat la șoarecii albiși sau la orice altă specie investigată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)
Amidon de porumb
Hidroxiopropilceluloză
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament nu necesită condiții speciale privind temperatura de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din OPA-Aluminiu-PVC/Aluminiu a câte 10 comprimate
Cutiiile conțin 3 sau 10 blistere.

Mărimi de ambalaje:

Cutii cu 30 comprimate
Cutii cu 100 comprimate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.
1-10 Constantinoupoleos street, 3011, Limassol,
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10857/2018/01-02
10858/2018/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației - Iulie 2018.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2022