

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

PRAMIPEXOL ZENTIVA 0,18 mg comprimate
PRAMIPEXOL ZENTIVA 0,7 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pramipexol Zentiva 0,18 mg comprimate conține pramipexol bază 0,18 mg (echivalent cu diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,25 mg).

Pramipexol Zentiva 0,7 mg comprimate conține pramipexol bază 0,7 mg (echivalent cu diclorhidrat de pramipexol monohidrat 1,0 mg).

Notă:

Dozele de pramipexol menționate în literatura de specialitate se referă la sarea de pramipexol. Prin urmare, dozele vor fi exprimate atât ca pramipexol bază, cât și ca pramipexol sare (între paranteze).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Pramipexol Zentiva 0,18 mg comprimate

Comprimate oblongi, biconvexe, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe ambele fețe (dimensiuni: aproximativ 8 mm x 4 mm)

Pramipexol Zentiva 0,7 mg comprimate

Comprimate rotunde, plate, de culoare albă, prevăzute cu o linie mediană pe una dintre fețe (cu diametrul aproximativ de 9 mm).

Comprimatul poate fi divizat în două doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pramipexol Zentiva este indicat la adulți pentru tratamentul semnelor și simptomelor formei idiopatice a bolii Parkinson, în monoterapie (fără levodopa) sau în asociere cu levodopa, adică pe tot parcursul bolii, până în stadiile avansate când eficacitatea tratamentului cu levodopa scade sau nu persistă și apar variații ale efectului terapeutic (fluctuații de tip sfârșit de doză sau “on-off”).

Pramipexol Zentiva este indicat la adulți pentru tratamentul simptomatic al Sindromului picioarelor neliniștite de natură idiopatică, moderat până la sever, în doze de până la 0,54 mg bază (0,75 mg sare) (vezi pct. 4.2.).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Boala Parkinson

Doza inițială este administrată în prize egale administrate de 3 ori pe zi.

Inițierea tratamentului

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

Schema de creștere a dozelor de Pramipexol Zentiva				
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 este necesară o creștere suplimentară, doza zilnică se crește cu câte 0,54 mg bază (0,75 mg sare) la interval de o săptămână, până la doza maximă de 3,3 mg bază (4,5 mg sare) pe zi.

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

Tratament de întreținere

Doza zilnică trebuie să fie cuprinsă între 0,264 mg bază (0,375 mg sare) și un maxim de 3,3 mg bază (4,5 mg sare). În timpul creșterii dozei în cadrul studiilor pivot, eficacitatea tratamentului a fost observată începând de la o doză zilnică de 1,1 mg bază (1,5 mg sare). Ajustările ulterioare ale dozelor trebuie realizate în funcție de răspunsul clinic și de apariția reacțiilor adverse. În studiile clinice, aproximativ 5% dintre pacienți au fost tratați cu doze mai mici de 1,1 mg bază (1,5 mg sare). În stadiile avansate ale bolii Parkinson, doze de pramipexol mai mari de 1,1 mg bază (1,5 mg sare) pe zi pot fi utile la pacienții la care se intenționează reducerea dozei de levodopa. Se recomandă ca dozele de levodopa să fie reduse în funcție de răspunsul clinic al fiecărui pacient, atât pe durata creșterii dozei, cât și a tratamentului de întreținere cu pramipexol (vezi pct. 4.5).

Întreruperea tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente dopaminergice poate determina apariția sindromului neuroleptic malign. Doza de pramipexol trebuie scăzută treptat, cu câte 0,54 mg bază (0,75 mg sare) pe zi, până când doza zilnică ajunge la 0,54 mg bază (0,75 mg sare). Ulterior, doza trebuie redusă cu câte 0,264 mg bază (0,375 mg sare) pe zi (vezi pct. 4.4).

Administrarea la pacienții cu insuficiență renală

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

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

- La pacienții cu clearance-ul creatininei cuprins între 20 și 50 ml/min, doza zilnică inițială de pramipexol trebuie divizată în două prize, începând cu 0,088 mg bază (0,125 mg sare) de două ori pe zi (0,176 mg bază/0,25 mg sare pe zi). Nu trebuie depășită o doză zilnică maximă de 1,57 mg pramipexol bază (2,25 mg sare).
- La pacienții cu clearance-ul creatininei sub 20 ml/min, doza zilnică de pramipexol se administrează în priză unică, începând cu 0,088 mg bază (0,125 mg sare) pe zi. Nu trebuie depășită o doză zilnică maximă de 1,1 mg pramipexol bază (1,5 mg sare).

Dacă funcția renală se alterează pe parcursul tratamentului de întreținere, doza zilnică de pramipexol trebuie redusă cu același procent cu care scade clearance-ul creatininei, adică dacă clearance-ul creatininei scade cu 30%, atunci doza zilnică de pramipexol 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, doza poate fi administrată în priză unică zilnică.

Administrarea la pacienți 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. Cu toate acestea, nu a fost investigată posibila influență a insuficienței hepatice asupra farmacocineticii pramipexolului.

Copii și adolescenți

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

Sindromul picioarelor neliniștite

Doza inițială recomandată de Pramipexol Zentiva 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 fiecare 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 Pramipexol Zentiva		
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 Pramipexol Zentiva 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 observat similar, indiferent de doză.

Pacienți cu 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 pramipexolului la pacienții hemodializați sau la pacienții cu insuficiență renală severă nu a fost studiată.

Pacienți cu 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

Pramipexol Zentiva nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani datorită lipsei datelor privind siguranța și eficacitatea.

Sindrom Tourette

Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea pramipexolului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite la această grupă de vârstă. Pramipexolul nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu sindrom Tourette din cauza raportului risc/beneficiu negativ în tratamentul acestei tulburări (vezi pct. 5.1).

Mod de administrare

Comprimatele trebuie administrate pe cale orală, cu apă și pot fi administrate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atunci când se prescrie pramipexol la pacienți cu boală Parkinson și insuficiență renală concomitentă, se recomandă reducerea dozei conform recomandărilor de la pct. 4.2.

Halucinații

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

Diskinezie

În stadiile avansate ale bolii Parkinson, în timpul creșterii inițiale a dozei de pramipexol administrat în asociere cu levodopa, poate apărea diskinezie. 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

Pramipexolul a fost asociat cu somnolență și episoade de somn cu instalare bruscă, în special 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 acestei posibilități și trebuie atenționați să manifeste prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu pramipexol. Pacienții care au prezentat somnolență și/sau episoade de somn cu instalare bruscă trebuie să evite conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor. În plus, trebuie avută în vedere micșorarea dozei sau întreruperea tratamentului. Din cauza posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent cu alte medicamente sedative sau consumă băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu pramipexol (vezi pct. 4.5, 4.7 și 4.8).

Tulburări ale controlului impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru evidențierea tulburărilor de control al impulsurilor. Pacienții și persoanele care îi îngrijesc trebuie să fie atenționați că la pacienții tratați cu agonști dopaminergici, incluzând Pramipexol Zentiva, pot apărea simptome comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor care includ dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, compulsiile de cheltuire sau de cumpărare, creșterea necontrolată a apetitului alimentar și compulsiile alimentare. Dacă aceste simptome apar, trebuie luată în considerare micșorarea dozei/întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei.

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 apar 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).

Supraveghere oftalmologică

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

Boli cardiovasculare severe

În cazul existenței unei boli cardiovasculare severe, se recomandă prudență. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului, din cauza riscului general de hipotensiune arterială ortostatică asociat tratamentului dopaminergic.

Sindromul neuroleptic malign

Simptome caracteristice sindromului neuroleptic malign au fost raportate în cazul întreruperii bruște a tratamentului cu medicamente dopaminergice (vezi pct. 4.2).

Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei

Pentru a opri tratamentul la pacienții cu boala Parkinson, doza de pramipexol trebuie redusă treptat (vezi pct. 4.2.). 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, care poate fi severă. Pacienții trebuie informați cu privire la acest lucru înainte de reducerea treptată a dozei de agonist al dopaminei și trebuie monitorizați regulat după aceea. În cazul unor simptome persistente, poate fi necesară creșterea temporară a dozei de pramipexol (vezi pct. 4.8).

Exacerbare

Datele din literatură indică faptul că tratamentul pentru Sindromul picioarelor neliniștite cu medicamente dopaminergice poate conduce la exacerbarea acestuia.

Exacerbarea se referă la declanșarea simptomelor seara mai devreme (sau chiar după amiază), 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

Legarea de proteinele plasmatic

La om, pramipexolul se leagă pe proteinele plasmatic în proporție foarte mică (< 20%), biotransformarea fiind redusă. De aceea, sunt puțin probabile interacțiuni cu alte medicamente care influențează legarea de proteinele plasmatic sau eliminarea prin metabolizare. Deoarece anticolinergicele sunt eliminate, în principal, prin metabolizare, posibilitatea interacțiunilor este redusă, deși interacțiunile cu anticolinergice nu au fost investigate. Nu există interacțiuni farmacocinetice cu selegilina sau levodopa.

Inhibitori/competitori ai căii active de eliminare renală

Cimetidina reduce clearance-ul renal al pramipexolului cu aproximativ 34%, probabil prin inhibarea sistemului de transport al cationilor secretați la nivelul tubilor renali. Prin urmare, medicamentele care sunt inhibitori ai acestei căi de eliminare renală activă sau care sunt eliminate pe această cale, cum sunt cimetidina, amantadina, mexiletina, zidovudina, cisplatina, chinina și procainamida, pot interacționa cu pramipexolul, rezultând reducerea clearance-ului pramipexolului. Aunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu pramipexol, trebuie avută în vedere reducerea dozei de pramipexol.

Asociere cu levodopa

Atunci când pramipexolul este administrat în asociere cu levodopa, se recomandă reducerea dozei de levodopa și menținerea constantă a dozei celorlalte medicamente antiparkinsoniene, în timp ce doza de pramipexol se crește.

Din cauza posibilelor efecte aditive, se recomandă precauție atunci când pacienții sunt tratați cu alte medicamente sedative sau 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 așteptate 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 șobolani și iepuri, dar s-a dovedit embriotoxic la șobolan la doze maternotoxice (vezi pct. 5.3). Pramipexolul nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar, și anume dacă se consideră că beneficiile potențiale justifică riscurile potențiale pentru făt.

Alăptarea

Deoarece pramipexolul inhibă secreția de prolactină la om, este de așteptat o inhibare a lactației. Nu a fost studiată eliminarea pramipexolului în laptele uman. La șobolani, concentrația substanței active marcată radioactiv a fost mai mare în laptele femelelor decât în plasmă.

În absența datelor la om, pramipexolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării. Cu toate acestea, dacă tratamentul este absolut necesar, alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii la om privind efectele asupra fertilității. În studiile la animale, pramipexolul a influențat ciclul estric și a redus fertilitatea la femele, așa cum era de așteptat în cazul agoniștilor

dopaminergici. Cu toate acestea, aceste studii nu au indicat efecte nocive directe sau indirecte asupra fertilității la mascul.

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

Pramipexolul 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 pramipexol 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 în care afectarea vigilenței ar putea să-i pună pe ei sau persoanele din jur în pericol de accidente grave sau letale (de exemplu folosirea de utilaje), până când aceste episoade recurente sau somnolența nu dispar (vezi și pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Din analiza datelor obținute din studiile clinice placebo-controlate, care au inclus un număr total de 1923 pacienți tratați cu pramipexol și 1354 pacienți cărora li s-a administrat placebo, s-a constatat că s-au raportat frecvent reacții adverse la ambele grupuri. 63% dintre pacienții cărora li s-a administrat pramipexol și 52% dintre pacienții cărora li 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 sunt prezentate 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).

Boala Parkinson, cele mai frecvente reacții adverse

Cele mai frecvente ($\geq 5\%$) reacții adverse raportate la pacienții cu boală Parkinson, mai frecvente la pacienții tratați cu pramipexol decât la cei cărora li s-a administrat placebo, au fost greață, diskinezie, hipotensiune arterială, amețeli, somnolență, insomnie, constipație, halucinații, cefalee și fatigabilitate. Incidența somnolenței este crescută la doze mai mari de 1,5 mg pramipexol sare pe zi (vezi pct. 4.2). O reacție adversă mai frecventă în cazul asocierii cu levodopa a fost diskinezia. La începutul tratamentului poate să apară hipotensiune arterială, în special dacă doza de pramipexol este crescută prea repede.

Tabelul 1: Boala Parkinson

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	pneumonie
Tulburări endocrine	
Mai puțin frecvente	secreție inadecvată de hormon antidiuretic ¹
Tulburări psihice	
Frecvente	vise neobișnuite, simptome comportamentale ale tulburării controlului impulsurilor și manifestări compulsive, confuzie, halucinații, insomnie

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Mai puțin frecvente	creșterea necontrolată a apetitului alimentar ¹ , cumpărături compulsive, iluzii, hiperfagie ¹ , hipersexualitate, tulburări de libido, paranoia, dependență patologică de jocurile de noroc, neliniște, delir
Rare	Episoade maniacale
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	amețeli, diskinezie, somnolență
Frecvente	cefalee
Mai puțin frecvente	amnezie, hiperkinezie, somn cu instalare bruscă, sincopă
Tulburări oculare	
Frecvente	tulburări de vedere incluzând diplopie, vedere încețoșată și acuitate vizuală redusă
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	insuficiență cardiacă ¹
Tulburări vasculare	
Foarte frecvente	hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	dispnee, sughiț
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	greață
Frecvente	constipație, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	reacții de hipersensibilitate, prurit, erupție cutanată tranzitorie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	fatigabilitate, edeme periferice
Cu frecvență necunoscută	Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei, incluzând apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere.
Investigații diagnostice	
Frecvente	scădere ponderală inclusiv apetit alimentar scăzut
Mai puțin frecvente	creștere ponderală

¹ Această reacție adversă a fost observată în experiența după punerea pe piață. Cu un interval de încredere de 95%, categoria de frecvență nu este mai mare decât mai puțin frecvent, dar poate fi mai mică. O estimare exactă a frecvenței nu este posibilă deoarece reacția adversă nu a apărut într-o bază de date a studiilor clinice care a inclus 2762 pacienți cu boală Parkinson tratați cu pramipexol.

Sindromul picioarelor neliniștite, cele mai frecvente reacții adverse

Cele mai frecvente ($\geq 5\%$) 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

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse la medicament
Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	pneumonie ¹
Tulburări endocrine	

Mai puțin frecvente	secreție inadecvată de hormon antidiuretic ¹
Tulburări psihice	
Frecvente	insomnie, vise neobișnuite
Mai puțin frecvente	tulburări comportamentale legate de controlul impulsurilor și manifestări compulsive cum sunt: mâncat compulsiv, obsesie a cumpărăturilor, hipersexualitate și dependență patologică de jocuri de noroc ¹ , confuzie, iluzii ¹ , halucinații, hiperfagie ¹ , tulburări de libido, paranoia ¹ , episoade maniacale ¹ , delir ¹
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	amețeli, cefalee, somnolență
Mai puțin frecvente	amnezie ¹ , diskinezie, hiperchinezie ¹ , somn cu instalare bruscă, sincopă
Tulburări oculare	
Mai puțin frecvente	afectarea vederii inclusiv diplopie, vedere încetșoșată și scăderea acuității vizuale
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	insuficiență cardiacă ¹
Tulburări vasculare	
Mai puțin frecvente	hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	dispnee, sughituri
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente	greață
Frecvente	constipație, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	hipersensibilitate, prurit, erupție cutanată tranzitorie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	oboseală
Mai puțin frecvente	edem periferice
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 ponderală, inclusiv scăderea apetitului alimentar creștere ponderală

¹ Această reacție adversă a fost observată în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. 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 Sindromul picioarelor neliniștite tratați cu pramipexol.

Somnolență

Tratamentul cu pramipexol este frecvent asociat cu somnolență și, mai puțin frecvent, cu somnolență diurnă excesivă și episoade de somn cu instalare bruscă (vezi și pct. 4.4).

Tulburări ale libidoului

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

Tulburări legate de controlul impulsurilor

La pacienții tratați cu agoniști dopaminergici, incluzând Pramipexol Zentiva, pot apărea dependență patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitate, compulsii de cheltuire sau de cumpărare, creșterea necontrolată a apetitului alimentar și compulsii alimentare (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu transversal, retrospectiv, controlat, care a inclus 3090 pacienți cu boală Parkinson, 13,6% dintre pacienții la care s-a administrat tratament dopaminergic sau non-dopaminergic au prezentat simptome ale unei tulburări de comportament în ultimele șase luni. Manifestările observate includ dependență patologică față de jocurile de noroc, cumpărături compulsive, creșterea necontrolată a apetitului alimentar și comportament sexual compulsiv (hipersexualitate). Posibili factori de risc independenți pentru tulburările legate de controlul impulsurilor au inclus tratamente cu medicamente dopaminergice și tratament cu doze mai mari de medicamente dopaminergice, vârsta tânără (≤ 65 ani), statutul marital de persoană necăsătorită și antecedente familiale raportate de dependență patologică față de jocurile de noroc.

Insuficiență cardiacă

În studii clinice și în experiența după punerea pe piață, la pacienții tratați cu pramipexol s-a raportat insuficiență cardiacă. Într-un studiu farmacoepidemiologic, utilizarea de pramipexol a fost asociată cu un risc crescut de insuficiență cardiacă comparativ cu cei care nu au utilizat pramipexol (risc relativ observat 1,86; ÎI 95%, 1,21-2,85).

Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică referitoare la supradozajul masiv. Reacțiile adverse anticipate ar fi cele legate de proprietățile farmacodinamice ale agoniștilor dopaminergici, incluzând greață, vărsături, hiperkinezie, halucinații, agitație și hipotensiune arterială. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu agoniști dopaminergici. Dacă sunt prezente semne de stimulare a sistemului nervos central, se poate recomanda administrarea unui neuroleptic. Tratamentul supradozajului poate necesita măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale, precum și lavaj gastric, administrare intravenoasă de lichide, administrare de cărbune activat și monitorizare electrocardiografică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiparkinsoniene, agoniști dopaminergici, codul ATC: N04BC05.

Mecanism de acțiune

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

Pramipexolul ameliorează deficitul motor din boala Parkinson prin stimularea receptorilor dopaminergici din nucleul striat. Studiile la animale au demonstrat că pramipexolul inhibă sinteza, eliberarea și turn-over-ul dopaminei.

Efecte farmacodinamice

În studiile efectuate la voluntari, a fost observată scăderea dependentă de doză a secreției de prolactină. Într-un studiu clinic la voluntari sănătoși, la care creșterea dozelor de pramipexol comprimate cu eliberare prelungită s-a realizat într-un ritm mai rapid (la fiecare 3 zile) decât se recomandă, până la maximum 3,15 mg pramipexol bază (4,5 mg sare) pe zi, s-a observat o creștere a tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace. Aceste efecte nu au fost observate la pacienții din studii.

Eficacitate și siguranță clinică în boala Parkinson

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

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

Într-un studiu clinic controlat, dublu-orb, cu durata 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 în apariția complicațiilor motorii în cazul pramipexolului trebuie pusă în balanță cu ameliorarea mai bună a funcțiilor motorii dată de levodopa (măsurată prin modificarea medie a scorului UPDRS). Incidența generală a halucinațiilor și somnolenței a fost, în general, mai mare în faza de creștere a dozelor, în grupul tratat cu pramipexol. Cu toate acestea, nu a existat nicio diferență semnificativă în timpul fazei de întreținere. Aceste date trebuie avute în vedere atunci când se inițiază 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 1.000 de pacienți cu Sindrom idiopatic al picioarelor neliniștite moderat până la sever.

Criteriile principale de evaluare a eficacității au fost modificarea medie față de valorile inițiale ale scorului la Scala de Evaluare a Sindromului picioarelor neliniștite (SESPN) 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 SESPN 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 (Î 95% -6,4; -2,1 puncte, valoare p <0,0001). Ratele de răspuns pentru ICGA (ameliorat, foarte mult ameliorat) au fost 51,2% și 72,0% pentru placebo și respectiv pentru pramipexol (diferența de 20% Î

95%: 8,1%; 31,8%, $p < 0.0005$). S-a observat eficacitatea la doze de 0,088 mg bază (0,125 mg sare) pe zi după prima săptămână de tratament.

Într-un studiu de polisomnografie controlat cu placebo cu durata de 3 săptămâni, pramipexol a redus semnificativ numărul de mișcări periodice ale membrilor 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 SESP/IRLS de 13,7 și de 11,1 puncte pentru grupul tratat cu pramipexol și respectiv pentru grupul controlat 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

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu pramipexol la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în 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 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu sindrom Tourette a fost evaluată într-un studiu dublu-orb, randomizat, controlat placebo, cu doze flexibile, cu durata de 6 săptămâni. Un număr total de 63 pacienți au fost repartizați randomizat (43 să li se administreze pramipexol, 20 să li se administreze placebo). Criteriul de evaluare final principal a fost modificarea față de valoarea inițială a Scorului total al ticurilor (Total Tic Score (TTS)) al Scalei Yale privind severitatea generală a ticurilor (YGTSS). Nu s-a observat nicio diferență între pramipexol și placebo atât în ceea ce privește criteriul de evaluare final principal, cât și în cazul oricăruia dintre criteriile finale secundare de evaluare a eficacității, incluzând scorul total YGTSS, Impresiile generale ale pacientului privind ameliorarea (PGI-I), Impresia generală privind ameliorarea clinică (CGI-I), sau Impresiile generale clinice privind severitatea afecțiunii (CGI-S). Evenimentele adverse care au apărut la cel puțin 5% dintre pacienții incluși în grupul de tratament cu pramipexol și care au fost raportate mai frecvent la pacienții tratați cu pramipexol comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo au fost: cefalee (27,9%, placebo 25,0%), somnolență (7,0%, placebo 5,0%), greață (18,6%, placebo 10,0%), vărsături (11,6%, placebo 0,0%), dureri la nivelul abdomenului superior (7,0%, placebo 5,0%), hipotensiune arterială ortostatică (9,3%, placebo 5,0%), mialgie (9,3%, placebo 5,0%), tulburări ale somnului (7,0%, placebo 0,0%), dispnee (7,0%, placebo 0,0%) și infecții ale tractului respirator superior (7,0%, placebo 5,0%). Alte evenimente adverse care au dus la întreruperea administrării medicamentului în cazul pacienților tratați cu pramipexol au fost stare de confuzie, tulburări de vorbire și agravarea 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 a redus gradul de absorbție a pramipexolului, ci doar viteza de absorbție. Pramipexolul are o cinetică liniară și o variabilitate interindividuală mică a concentrațiilor plasmatiche.

Distribuție

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

Metabolizare

La om, pramipexolul este metabolizat numai în mică măsură.

Eliminare

Excreția renală a pramipexolului nemodificat reprezintă calea principală de eliminare. Aproximativ 90% din doza marcată cu ^{14}C 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 este 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

Studiile privind toxicitatea după doze repetate au arătat că pramipexolul prezintă efecte funcționale, afectând în principal SNC și funcția de reproducere la femele, cauzate probabil de exagerarea efectelor farmacodinamice ale pramipexolului.

La porcii de talie mică au fost observate scăderi ale tensiunii arteriale sistolice și diastolice și ale frecvenței cardiace, iar la maimuța a fost detectată tendința la efecte hipotensive.

Efectele potențiale ale pramipexolului asupra funcției de reproducere au fost investigate la șobolani și iepuri. Pramipexolul nu a determinat efecte teratogene la șobolani și iepuri, dar a fost embriotoxic la șobolan, la doze maternotoxice. Având în vedere speciile animale selectate și parametrii limitați investigați, reacțiile adverse ale pramipexolului asupra gestației și fertilității la sexul masculin nu au fost pe deplin elucidate.

La șobolani s-a observat o întârziere în dezvoltarea sexuală (adică separarea prepuțului de gland și deschiderea vaginului). Relevanța pentru om este necunoscută.

Pramipexolul nu a determinat efecte genotoxice. În cadrul unui studiu privind carcinogenitatea, la șobolanii masculi au apărut hiperplazia celulelor Leydig și adenoame, explicate prin efectul de inhibare a prolactinei de către pramipexol. Această observație nu prezintă relevanță clinică la om. De asemenea, același studiu a arătat că la doze de 2 mg/kg (sare) sau mai mari, administrarea pramipexolului a fost asociată cu degenerescență retiniană la șobolanii albișori. Aceste din urmă efecte nu au fost observate și la șobolanii cu pigmentație normală și nici în cadrul unui studiu privind carcinogenitatea cu durată de 2 ani efectuat la șoarecii albișori sau la orice altă specie investigată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E 421)
Amidon de porumb
Hidroxiopropilceluloză
Amidon de porumb cu umiditate scăzută (5%)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

36 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutii cu 3 blistere din OPA-Aluminiu-PVC/Aluminiu a câte 10 comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12189/2019/01

12190/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019