

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Pramipexol Arena 0,18 mg comprimate

Pramipexol Arena 0,7 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Pramipexol Arena 0,18 mg comprimate

Fiecare comprimat conține pramipexol 0,18 mg (sub formă de diclorhidrat de pramipexol monohidrat).

Pramipexol Arena 0,7 mg comprimate

Fiecare comprimat conține pramipexol 0,7 mg (sub formă de diclorhidrat de pramipexol monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Pramipexol Arena 0,18 mg comprimate

Comprimate rotunde, de culoare albă, marcate pe una din fețe cu „1” și cu o linie pe cealaltă față; linia mediană nu are rol de divizare în doze egale.

Pramipexol Arena, 0,7 mg comprimate

Comprimate rotunde, de culoare albă, marcate pe una din fețe cu „3” și cu o linie pe cealaltă față; linia mediană nu are rol de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Pramipexol Arena comprimate este indicat pentru tratamentul semnelor și simptomelor formei idiopatice a bolii Parkinson, ca monoterapie (fără levodopa) sau în asociere cu levodopa, de exemplu pe tot parcursul bolii, până în stadiile avansate când eficacitatea tratamentului cu levodopa scade sau nu persistă și devine fluctuantă (fluctuații de tip „on - off”)

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Boala Parkinson

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

Inițierea tratamentului

Dozele trebuie crescute treptat, pornind de la o doză zilnică inițială de 0,264 mg bază (0,375 mg sare), care se crește apoi la intervale de 5– 7 zile. Dacă nu apar reacții de intoleranță, doza se crește treptat până se obține efectul terapeutic maxim.

Schema de creștere a dozelor de Pramipexol Arena				
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	1,5

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

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

Tratamentul de întreținere

Doza zilnică individuală trebuie să fie cuprinsă între 0,264 mg bază (0,375 mg sare) și maxim 3,3 mg bază (4,5 mg sare). În cadrul studiilor pivot care au urmărit creșterea dozelor, eficacitatea tratamentului a fost observată începând cu doza zilnică de 1,1 mg bază (1,5 mg sare) pe zi. Ajustări ulterioare ale dozajului trebuie făcute în funcție de răspunsul clinic și incidența reacțiilor adverse. În cadrul studiilor clinice, aproximativ 5% din pacienți au fost tratați cu doze mai mici de 1,1 mg bază (1,5 mg sare). În stadiile avansate ale bolii Parkinson, doze mai mari de 1,1 mg bază (1,5 mg sare) pe zi pot fi utile pacienților pentru 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 pramipexol, în funcție de răspunsul clinic al fiecărui pacient (vezi pct. 4.5).

Întreruperea tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente dopaminergice poate duce la apariția sindromului neuroleptic malign. De aceea, tratamentul cu pramipexol trebuie redus în mod 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). Apoi, 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 clearance al creatininei peste 50 ml/min nu necesită scăderea dozei zilnice.

La pacienții cu clearance al creatininei 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 ar trebui depășită o doză zilnică maximă de 1,57 mg pramipexol bază (2,25 mg de sare).

La pacienții cu clearance al 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 ar trebui depășită o doză zilnică maximă de 1,1 mg pramipexol bază (1,5 mg de sare).

Dacă funcția renală este afectată în timpul tratamentului de întreținere, doza zilnică de pramipexol trebuie redusă cu un procent egal cu cel cu care scade funcția renală; de exemplu, dacă clearance-ul creatininei scade cu 30%, atunci doza zilnică de pramipexol trebuie redusă cu 30%. Doza zilnică poate fi administrată în două prize separate dacă clearance-ul creatininei este cuprins între 20 și 50 ml/min și în doză unică zilnică dacă clearance-ul creatininei este sub 20 ml/min.

Administrarea la pacienții cu insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, ajustarea dozelor nu este, probabil, necesară, întrucât aproximativ 90% din substanța activă absorbită este excretată pe cale renală. Cu toate acestea, posibila influență a insuficienței hepatice asupra farmacocineticii pramipexol nu a fost investigată.

Administrarea la copii și adolescenți

La copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, siguranța și eficacitatea tratamentului cu pramipexol nu au fost stabilite.

Utilizarea de pramipexol la copii și adolescenți cu boala Parkinson nu este relevantă.

Mod de administrare

Comprimatele se administrează oral, înghițite 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

Când se prescrie pramipexol comprimate pacienților cu boală Parkinson și insuficiență renală, se recomandă scăderea dozei, așa cum este specificat la pct. 4.2.

Halucinații

Halucinațiile sunt cunoscute ca reacție adversă a tratamentului cu agonști dopaminergici și levodopa. Pacienții trebuie informați despre posibilitatea 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 scăzută.

Stare de somnolență și episoade de somn cu instalare bruscă

Tratamentul cu pramipexol a fost asociat cu apariția stării de somnolență și a episoadelor 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 aspect și avertizați să manifeste prudență atunci când conduc vehicule sau lucrează cu utilaje în timpul tratamentului cu pramipexol. Pacienții care au prezentat somnolență și/sau un atac de somn cu instalare bruscă trebuie să renunțe la conducerea vehiculelor sau folosirea de utilaje. În plus, trebuie avută în vedere scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. Datorită 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 pct. 4.8).

Tulburări ale controlului impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați periodic pentru dezvoltarea tulburărilor de control al impulsurilor. Pacienții și personalul medical trebuie avertizați că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, incluzând creșterea libidoului, hipersexualitate, bulimia și oniomania pot să apară la pacienții tratați cu agonști de dopamină, cum este pramipexol. Trebuie luată în considerare scăderea dozei/întreruperea tratamentului prin scăderea treptată a dozei, dacă apar astfel de simptome.

Tulburări psihotice

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

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

Monitorizare oftalmologică

Se recomandă efectuarea consultului oftalmologic la intervale periodice sau dacă apar tulburări de vedere.

Afecțiuni cardiovasculare severe

În caz de afecțiuni cardiovasculare severe preexistente, se recomandă prudență. Din cauza riscului general de hipotensiune arterială ortostatică asociat terapiei dopaminergice, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, mai ales la inițierea tratamentului.

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).

Agravarea simptomatologiei

Rapoartele din literatura de specialitate indică faptul că tratamentul pentru sindromul picioarelor neliniștite cu medicamente dopaminergice poate determina agravarea simptomatologiei. Agravarea se referă la declanșarea simptomelor seara mai devreme (sau chiar după amiaza), la accentuarea simptomelor, precum și la extinderea simptomelor spre alte extremități. Agravarea simptomatologiei a fost investigată, în mod special, într-un studiu clinic controlat pe o perioadă de peste 26 săptămâni. Agravarea a fost observată la 11,8% dintre pacienții din grupul de tratament cu pramipexol (n=152) și la 9,4% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo (n=149). Analizele Kaplan-Meier cu privire la timpul până la agravarea simptomatologiei nu au arătat nicio diferență semnificativă între grupurile de tratament cu pramipexol și grupul cu administrare de placebo.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legarea de proteinele plasmatic

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

Inhibitori/competitori ai căii active de eliminare renală

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

Asocierea cu levodopa

Când pramipexol este administrat în asociere cu levodopa, se recomandă scăderea dozei de levodopa și menținerea constantă a dozei oricărui alt medicament antiparkinsonian în perioada în care doza de pramipexol este crescută.

Din cauza posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență în cazul în care 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).

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 în doze materno-toxice (vezi pct. 5.3).

Pramipexol trebuie administrat în timpul sarcinii numai dacă este absolut necesar, și anume, dacă se consideră că beneficiile potențiale justifică riscurile potențiale la care este expus fătul.

Alăptarea

Deoarece tratamentul cu pramipexol inhibă secreția de prolactină la om, se anticipează inhibarea secreției lactate. Excreția de pramipexol în laptele matern nu a fost studiată la om. La șobolan, concentrația de substanță activă marcată radioactiv a fost mai mare în lapte decât în plasmă.

În absența datelor disponibile la om, pramipexol nu trebuie administrat în perioada alăptării. Totuși, dacă administrarea este absolut necesară, alăptarea trebuie întreruptă.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra fertilității la om. Studiile la animale, arată că pramipexolul afectează ciclurile estrale și scade 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

Pramipexol Arena are o influență majoră asupra abilității 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 desfășoare activități (de exemplu, folosirea de utilaje) în care afectarea atenției ar putea să-i pună pe ei sau persoanele din jur în pericol de accidente grave sau letale, până când aceste episoade recurente și somnolența nu dispar (vezi și pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Reacții adverse așteptate

În timpul tratamentului cu pramipexol pot să apară următoarele reacții adverse: vise neobișnuite, amnezie, tulburări ale controlului impulsurilor și comportamente de tip compulsiv cum sunt bulimia, oniomania, hipersexualitatea și dependența patologică de jocuri de noroc; insuficiență cardiacă, confuzie, constipație, delir, amețeli, diskinezie, dispnee, oboseală, halucinații, cefalee, hiperkinezie, hiperfagie, hipotensiune arterială, insomnie, tulburări ale libidoului, greață, paranoia, edeme periferice, pneumonie, prurit, erupții cutanate tranzitorii și alte semne de hipersensibilitate; neliniște, somnolență, instalare bruscă a somnului, sincopă, tulburări de vedere incluzând diplopie, vedere încețoșată și acuitate vizuală redusă, vărsături, scădere/creștere ponderală, scădere a apetitului alimentar.

Analiza datelor obținute în urma studiilor clinice placebo controlate, cuprinzând un număr de 1923 de pacienți tratați cu pramipexol și 1354 de pacienți cărora li s-a administrat placebo, a evidențiat raportarea frecventă a reacțiilor adverse pentru ambele grupuri. 63% din pacienții tratați cu pramipexol și 52% din pacienții cărora li s-a administrat placebo au raportat cel puțin o reacție adversă.

Tabelul 1 prezintă frecvența reacțiilor adverse la medicament înregistrate în cadrul studiilor clinice placebo controlate efectuate pentru boala Parkinson. Reacțiile adverse menționate în acest tabel sunt acele evenimente care s-au manifestat la 0,1% sau la mai mulți pacienți tratați cu pramipexol și au fost raportate semnificativ mai des la pacienții care au luat pramipexol față de placebo sau când evenimentul a fost considerat relevant din punct de vedere clinic. Majoritatea reacțiilor adverse au fost de intensitate ușoară până la moderată, au apărut de obicei la începutul tratamentului și multe au avut tendința de a dispărea chiar în cazul continuării terapiei.

În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de frecvență (număr de pacienți la care poate să apară reacția adversă) 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 (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții cu boală Parkinson

Cele mai frecvente ($\geq 5\%$) reacții adverse raportate la pacienții cu boală Parkinson, întâlnite mai des la cei 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 oboseală. Incidența somnolenței este crescută la doze mai mari de 1,5 mg sare de pramipexol /zi (vezi pct. 4.2).

În cazul asocierii cu levodopa, reacția adversă cea mai frecventă 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

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 și manifestări compulsive, confuzie, halucinații, insomnie
Mai puțin frecvente	bulimie ¹ , oniomanie, delir, hiperfagie ¹ , hipersexualitate, tulburări de libido, paranoia, dependență patologică de jocuri de noroc, neliniște
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	amețeli, dischinezie, somnolență
Frecvente	cefalee
Mai puțin frecvente	amnezie, hiperkinezie, episoade de somn cu instalare bruscă, sincopă
Tulburări vizuale	
Frecvente	modificare a vederii, inclusiv diplopie, vedere încețoșată și scădere a acuității vizuale
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	insuficiență cardiacă ¹
Tulburări vasculare	
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	reacții de hipersensibilitate, prurit, erupție cutanată
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	fatigabilitate, edeme periferice

Investigații diagnostice	
Frecvente	scădere ponderală, inclusiv scădere a apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	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 2762 pacienți cu boală Parkinson tratați cu pramipexol.

Somnolență

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

Tulburări ale libidoului

Tratamentul cu pramipexol se poate asocia mai puțin frecvent cu tulburări ale libidoului (creștere sau diminuare).

Tulburări ale controlului impulsurilor:

Poate să apară dependența patologică de jocuri de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, cheltuieli compulsive, creșterea necontrolată a apetitului alimentar și bulimia la pacienții tratați cu agonisți dopaminergici, incluzând ropinirol (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu clinic de control, retrospectiv, încrucișat, incluzând 3090 pacienți cu boală Parkinson, 13,6% dintre pacienții care au utilizat tratament dopaminergic sau non-dopaminergic, au avut simptome ale tulburării controlului impulsurilor în timpul ultimelor șase luni. Manifestările observate au fost dependența patologică de jocurile de noroc, oniomania, bulimia și comportamentul sexual compulsiv (hipersexualitate). Factorii de risc independenți posibili pentru tulburările de control ale impulsurilor au inclus tratament dopaminergic și doze mari de tratament dopaminergic, vârsta mai tânără (≤ 65 de ani), necăsătoriți și cu antecedente familiale de comportament dependent de jocurile de noroc.

Insuficiență cardiacă

În cadrul studiilor clinice și a experienței ulterioare punerii pe piață, insuficiența cardiacă a fost raportată la pacienții tratați cu pramipexol. Într-un studiu farmacoepidemiologic, utilizarea pramipexolului a fost asociată unui risc crescut de insuficiență cardiacă, comparativ cu o terapie fără pramipexol (raportul de risc observat 1,86; 95% ÎÎ, 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 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>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică referitoare la supradozajul masiv. Evenimentele adverse anticipate ar fi cele legate de proprietățile farmacodinamice ale agonisților dopaminergici, incluzând greață, vărsături, hiperkinezie, halucinații, agitație și hipotensiune arterială. Nu se cunoaște niciun antidot pentru supradozajul cu agonisți dopaminergici. Dacă apar semne de stimulare a sistemului nervos central, poate fi indicată administrarea unui agent neuroleptic. Terapia supradozajului poate necesita măsuri

generale de susținere a funcțiilor vitale, 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, agonști 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 au demonstrat că pramipexolul inhibă sinteza, eliberarea și turnover-ul dopaminei.

În studiile la voluntari, a fost observată diminuarea secreției de prolactină, dependent de doză. Într-un studiu clinic efectuat la voluntari sănătoși, în care doza de pramipexol a fost crescută mai repede (la interval de 3 zile) decât era recomandat, până la 3,15 mg pramipexol bază (4,5 mg de sare) pe zi, s-a observat o creștere a tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace. Asemenea efecte nu au fost observate în studiile efectuate la pacienți.

Studii clinice în boala Parkinson

La pacienți, pramipexolul ameliorează semnele și simptomele formei idiopatice a bolii Parkinson. Studiile clinice placebo controlate au inclus aproximativ 1800 de pacienți aflați în stadiile Hoehn și Yahr I – V de boală, tratați cu pramipexol. Dintre aceștia, la aproximativ 1000 pacienți aflați într-un stadiu mai avansat de boală, s-a administrat tratament concomitent cu levodopa și au prezentat complicații motorii.

În stadiile inițiale și avansate ale bolii Parkinson, eficacitatea pramipexolului, urmărită în cadrul studiilor clinice controlate, s-a menținut 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 scăzut incidența acestora, comparativ cu tratamentul inițial cu levodopa. Această întârziere în apariție a complicațiilor motorii în cazul tratamentului cu pramipexol trebuie pusă în balanță cu ameliorarea mai accentuată a funcțiilor motorii dată de levodopa (cuantificată prin modificarea medie pe scala UPDRS). Incidența generală a halucinațiilor și somnolenței a fost, în general, mai mare în faza de creștere a dozelor în grupul tratat cu pramipexol. Totuși, nu a fost înregistrată o diferență semnificativă pe perioada tratamentului 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 cu boala Parkinson (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Pramipexolul este absorbit rapid și complet după administrarea orală. Biodisponibilitatea absolută este mai mare de 90%, iar concentrația plasmatică maximă se atinge în 1–3 ore de la administrare. Administrarea în timpul meselor nu scade gradul de absorbție a pramipexolului, ci doar viteza

acesteia. Pramipexolul are o cinetică liniară, iar variațiile interindividuale ale concentrațiilor plasmatice sunt minime.

Distribuție

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

La om, pramipexolul este metabolizat numai în mică măsură.

Excreția renală de pramipexol nemodificat reprezintă calea principală de eliminare. Aproximativ 90% din doza marcată cu ¹⁴C este eliminată pe cale renală, în timp ce în materiile fecale se regăsește mai puțin de 2%. 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

Studii de toxicitate după administrarea de doze repetate arată că pramipexolul are efecte funcționale, afectând mai ales SNC și funcția de reproducere la femele, determinate probabil de un efect farmacodinamic exagerat.

La porcii de talie mică a fost observată scăderea tensiunii arteriale diastolice și sistolice și a frecvenței cardiace, iar la maimuță, tendința de a avea un efect hipotensiv.

Efectele potențiale ale pramipexolului asupra funcției de reproducere au fost studiate la șobolani și iepuri. Pramipexolul nu a demonstrat potențial teratogen la șobolani și iepuri, dar s-a dovedit embriotoxic la șobolan în doze materno-toxice. Datorită speciilor de animale selectate și a numărului limitat de parametri investigați, reacțiile adverse ale pramipexolului asupra sarcinii și asupra fertilității la sexul masculin nu au fost pe deplin elucidate.

La șobolani a fost observată o întârziere în dezvoltarea sexuală (de exemplu separarea prepuțului și deschiderea vaginului). Nu se cunoaște relevanța acestei observații la om.

Pramipexolul nu s-a dovedit a fi genotoxic. În cadrul unui studiu privind carcinogenitatea, la șobolanii de sex masculin au apărut hiperplazie a celulelor Leydig și adenoame, explicate prin efectul de inhibare a secreției de prolactină pe care îl are pramipexolul. Această observație nu prezintă relevanță clinică la om. Același studiu a arătat, de asemenea, că la doze de 2 mg/kg (de sare) sau mai mari, tratamentul cu pramipexol a fost asociat cu apariția degenerescenței retiniene la șobolanii albiși. Acest din urmă efect nu a fost observat la șobolanii cu pigmentație normală și nici în cadrul unui studiu de carcinogenitate cu durată de 2 ani la șoarecii albiși sau la orice altă specie studiată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Amidon de porumb parțial pregelatinizat
Stearat de magneziu
Celuloză microcristalină PH 102
Povidonă K 30
Talc

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 10 comprimate.

Cutie cu 10 blistere din PA-Al-PVC/Al a câte 10 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

Arena Group S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31, sector 2, București, cod 024022

România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI PUNERE PE PIAȚĂ

12922/2020/01-02

12923/2020/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2013

Reînnoirea autorizației: Ianuarie 2020

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2020