

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Glepark 0,18 mg
Glepark 0,7 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Glepark 0,18 mg:

Každá tableta obsahuje 0,18 mg bázy pramipexolu (čo zodpovedá 0,25 mg monohydrátu pramipexolínium-dichloridu).

Glepark 0,7 mg:

Každá tableta obsahuje 0,7 mg bázy pramipexolu (čo zodpovedá 1,0 mg monohydrátu pramipexolínium-dichloridu).

Všimnite si:

Dávky pramipexolu zverejnené v literatúre sa vzťahujú na formu soli.

Dávky sú preto uvedené aj pre formu bázy pramipexolu, aj pre formu soli (v zátvorkách).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

0,18 mg: oválne, biele, ploché neobalené tablety so skosenou hranou s vyrazeným označením „PX“ a „1“ oboch stranách deliacej ryhy na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

0,7 mg: oválne, biele, ploché neobalené tablety so skosenou hranou s vyrazeným označením „PX“ a „3“ oboch stranách deliacej ryhy na jednej strane a s deliacou ryhou na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Glepark je indikovaný dospelým na liečbu znakov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby, samotný (bez levodopy) alebo v kombinácii s levodopou, t. j. počas priebehu choroby k neskorým štádiám, keď účinok levodopy slabne alebo sa stáva nepravidelný a objavujú sa výkyvy efektu (dosiahnutie hornej hranice dávky alebo striedanie stavov „on-off“).

Glepark je indikovaný dospelým na symptomatickú liečbu mierneho až ťažkého idiopatického syndrómu nepokojných nôh v dávkach do 0,54 mg bázy pramipexolu (0,75 mg soli) (pozri časť 4.2).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Parkinsonova choroba

Denná dávka sa podáva rozdelená na tri rovnaké časti.

- Začiatok liečby:

Dávka sa má zvyšovať postupne, každých 5 – 7 dní, s počiatočnou dávkou 0,264 mg bázy (0,375 mg soli) denne. Potrebná dávka sa má titrovať tak, aby došlo k maximálnemu liečebnému efektu pri najnižšej možnej miere vzniku netolerovateľných nežiaducich účinkov.

Vzostupná dávkovacia schéma pramipexolu				
Týždeň	Dávka (mg bázy)	Celková denná dávka (mg bázy)	Dávka (mg soli)	Celková denná dávka (mg soli)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,05	3 x 0,5	1,50

Ak je potrebné ďalšie zvyšovanie dennej dávky, má sa zvyšovať po 0,54 mg bázy (0,75 mg soli) v týždňových intervaloch až do maximálnej dennej dávky 3,3 mg bázy (4,5 mg soli). Treba však poznamenať, že pri dávkach vyšších ako 1,5 mg (soli) denne sa zvyšuje výskyt somnolencie (pozri časť 4.8).

- Udržiavacia liečba:

Individuálna dávka pramipexolu má byť v rozmedzí 0,264 mg bázy (0,375 mg soli) do maximálne 3,3 mg bázy (4,5 mg soli) denne. Pri zvyšovaní dávky v úvodných štúdiách sa účinnosť pozorovala po dosiahnutí dennej dávky 1,1 mg bázy (1,5 mg soli). Ďalšia úprava dávkovania by má byť založená na klinickej odpovedi a na výskyte nežiaducich účinkov. V klinických skúškach približne 5 % pacientov bolo liečených dávkami menšími než 1,1 mg bázy (1,5 mg soli). Pri pokročilej Parkinsonovej chorobe môžu byť dávky pramipexolu vyššie ako 1,1 mg bázy (1,5 mg soli) denne užitočné pre pacientov, kde sa predpokladá redukcia dávok levodopy. Odporúča sa, aby sa dávka levodopy znižovala tak počas zvyšovania dávky, ako aj pri udržiavacej liečbe pramipexolom v závislosti na reakciách jednotlivých pacientov (pozri časť 4.5).

- Prerušenie liečby:

Náhle prerušenie dopamínergnej terapie môže viesť k rozvoju neuroleptického malígneho syndrómu alebo abstinenčného syndrómu spôsobeného vysadením dopamínového agonistu. Dávku pramipexolu je potrebné znižovať postupne, rýchlosťou 0,54 mg bázy (0,75 mg soli) denne, kým sa dávka nezredukuje na 0,54 mg bázy (0,75 mg soli) denne. Potom je potrebné dávku zredukovať o 0,264 mg bázy (0,375 mg soli) denne (pozri časť 4.4). Abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu sa môže objaviť aj počas postupného znižovania a pred pokračovaním v postupnom znižovaní dávky môže byť potrebné dočasné zvýšenie dávky (pozri časť 4.4).

- Porucha funkcie obličiek:

Vylučovanie pramipexolu závisí na funkcii obličiek. Pre začiatok liečby sa navrhuje nasledovná schéma dávkovania:

U pacientov s klírensom kreatinínu nad 50 ml/min sa nevyžaduje zníženie dennej dávky alebo frekvencie dávkovania.

U pacientov s hodnotami klírnsu medzi 20 a 50 ml/min sa má začiatočná denná dávka pramipexolu

podávať rozdelená na dve časti, najprv 0,088 mg bázy (0,125 mg soli) dvakrát denne (0,176 mg bázy/0,25 mg soli denne). Maximálna denná dávka 1,57 mg bázy pramipexolu (2,25 mg soli) sa nemá prekročiť.

U pacientov s klírensom nižším ako 20 ml/min sa má denná dávka podávať jednorazovo v dávke začínajúcej od 0,088 mg bázy (0,125 mg soli) denne. Maximálna denná dávka 1,1 mg bázy pramipexolu (1,5 mg soli) sa nemá prekročiť.

Ak sa počas udržiavacej terapie zníži funkcia obličiek, denná dávka pramipexolu sa má znížiť v rovnakom rozsahu, ako sa znížil klírens kreatinínu, t. j. ak sa klírens kreatinínu zníži o 30 %, potom sa má znížiť denná dávka pramipexolu o 30 %. Ak je klírens kreatinínu medzi 20 a 50 ml/min, denná dávka sa môže rozdeliť na dve časti a ak je klírens kreatinínu nižší ako 20 ml/min, denná dávka sa podáva jednorazovo.

- Porucha funkcie pečene:

Úprava dávky u pacientov so zlyhaním pečene pravdepodobne nie je nevyhnutná, pretože približne 90 % absorbovaného liečiva sa vylučuje obličkami. Možný vplyv insuficiencie pečene na farmakokinetiku pramipexolu sa neskúmal.

- Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť pramipexolu sa u detí vo veku do 18 rokov nestanovila.

Pre používanie pramipexolu v pediatrickej populácii na indikáciu Parkinsonovej choroby nie je žiadne opodstatnenie.

Syndróm nepokojných nôh

Odporučená počiatočná dávka pramipexolu je 0,088 mg bázy (0,125 mg soli) jedenkrát denne 2 – 3 hodiny pred spaním. Pre pacientov, ktorí vyžadujú dodatočné uvoľnenie symptómov sa môže dávka zvýšiť každé 4 – 7 dní až po maximum 0,54 mg bázy (0,75 mg soli) na deň (ako je to uvedené v tabuľke nižšie). Má sa použiť najnižšia účinná dávka (pozri časť 4.4 Augmentácia syndrómu nepokojných nôh).

Dávkovacia schéma pramipexolu		
Titračný krok	Večerná dávka jedenkrát denne (mg bázy)	Večerná dávka jedenkrát denne (mg soli)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* podľa potreby		

Odpoveď pacienta sa má zhodnotiť po 3 mesiacoch liečby a má sa prehodnotiť aj potreba v pokračovaní v liečbe. Ak sa liečba preruší na dlhšie ako niekoľko dní, má sa začať odznova podľa schválených titračných dávok uvedených vyššie.

- Ukončenie liečby:

Pokiaľ denná dávka na liečbu syndrómu nepokojných nôh neprekročí 0,54 mg bázy (0,75 mg soli) pramipexolu, liečba sa môže ukončiť bez postupného znižovania dávky. V 26 týždňov trvajúcej, placebom kontrolovanej štúdii sa po náhlom ukončení liečby pozoroval návrat symptómov syndrómu nepokojných nôh (zhoršenie závažnosti symptómov v porovnaní s východiskovými hodnotami) u 10 % pacientov (14 zo 135). Tento účinok bol podobný pri všetkých dávkach.

- Porucha funkcie obličiek:

Vylučovanie pramipexolu závisí od funkcie obličiek. U pacientov s klírensom kreatinínu nad 20 ml/min sa nevyžaduje zníženie dennej dávky.

U hemodialyzovaných pacientov alebo u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa užívanie pramipexolu neskúmalo.

- Porucha funkcie pečene:

Úprava dávky u pacientov so zlyhaním pečene nie je nevyhnutná, pretože približne 90 % absorbovaného liečiva sa vylučuje obličkami.

- Pediatrická populácia:

Pramipexol sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

Tourettov syndróm

- Pediatrická populácia:

Užívanie pramipexolu u detí a mladistvých do 18 rokov sa neodporúča, keďže účinnosť a bezpečnosť v tejto populácii sa nestanovila. Pramipexol sa nemá používať u detí alebo mladistvých s Tourettovým syndrómom pre negatívny pomer prínosu a rizika pre toto ochorenie (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Tablety sa užívajú perorálne, zapíjajú sa vodou, môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri predpisovaní pramipexolu pacientom s Parkinsonovou chorobou a poškodením obličiek sa odporúča znížené dávkovanie podľa časti 4.2.

Halucinácie

Je známe, že ako vedľajší účinok liečby agonistami dopamínu a levodopy sa vyskytujú halucinácie. Pacienti majú byť informovaní, že sa môžu objaviť (prevažne vizuálne) halucinácie.

Dyskinéza

Pri pokročilej Parkinsonovej chorobe sa pri kombinácii s levodopou môže počas začiatocnej titrácie dávky pramipexolu objaviť dyskinéza. Ak sa objaví, dávka levodopy sa má znížiť.

Dystónia

U pacientov s Parkinsonovou chorobou je po začatí liečby alebo pri postupnom zvyšovaní dávky pramipexolu príležitostne hlásená axiálna dystónia vrátane antekolis, kamptokormie a pleurotonusu (Pisa syndróm). Aj keď príznakom Parkinsonovej choroby môže byť dystónia, príznaky u týchto pacientov sa zlepšili po znížení dávky pramipexolu alebo po jeho vysadení. Ak sa vyskytne dystónia, je potrebné preskúmať režim liečby dopamínergými liekmi a zvážiť úpravu dávky pramipexolu.

Epizódy náhleho spánku a somnolencie

Pramipexol bol spájaný so somnolenciou a epizódami náhleho spánku, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Menej často bol zaznamenaný náhly spánok počas denných aktivít, niekedy bez toho, aby si to pacient uvedomil alebo pocítil varovné príznaky. Pacienti musia byť o tomto informovaní a má sa im odporučiť zvýšená opatrnosť pri vedení a obsluhu strojov počas

liečby pramipexolom. Pacienti, ktorí pocítovali ospalosť a/alebo epizódy náhleho upadnutia do spánku nesmú jazdiť autom ani obsluhovať stroje. Navyše je potrebné uvažovať o znížení dávky alebo ukončení terapie. Pretože sú možné aditívne účinky, pri podávaní iných sedatívnych liekov alebo alkoholu v kombinácii s pramipexolom je potrebná opatrnosť (pozri časti 4.5, 4.7 a časť 4.8).

Poruchy kontroly impulzívneho konania

Pacienti sa majú pravidelne sledovať pre rozvoj porúch impulzívneho konania. Pacientov a ošetrovateľov je potrebné informovať, že u pacientov liečených agonistami dopamínu, vrátane pramipexolu, príznaky týkajúce sa správania pri poruchách kontroly impulzívneho konania zahŕňajú patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualitu, chorobné míňanie alebo nakupovanie, záchvatové prejedanie sa a chorobné jedenie. Ak dôjde k rozvinutiu týchto príznakov, má sa zvážiť zníženie dávky/postupné vysadzovanie.

Mánia a delírium

Pacientov je potrebné pravidelne monitorovať pre rozvoj mánie a delíria. Pacientov a opatrovateľov je potrebné upozorniť, že u pacientov, ktorí sa liečia pramipexolom sa môže objaviť mánia a delírium. Ak sa tieto príznaky objavia je potrebné zvážiť zníženie dávky/postupné ukončenie liečby.

Pacienti s psychotickými poruchami

Pacienti s psychotickými poruchami majú byť liečení agonistami dopamínu len vtedy, ak očakávaný prínos prevýši riziko. Súbežnému podávaniu antipsychotických liekov s pramipexolom sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5).

Oftalmologické sledovanie

V pravidelných intervaloch sa odporúča oftalmologické sledovanie alebo v prípade výskytu poruchy zraku.

Závažné kardiovaskulárne ochorenia

V prípade závažného kardiovaskulárneho ochorenia je potrebná opatrnosť. Odporúča sa sledovať krvný tlak, najmä na začiatku liečby, vzhľadom na všeobecné riziko posturálnej hypotenzie spojenej s dopaminergnou liečbou.

Neuroleptický malígny syndróm

Pri náhlom prerušení dopamínergnej terapie boli hlásené symptómy pripomínajúce neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.2)

Abstinčný syndróm spôsobený vysadením dopaminergného agonistu (Dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

DAWS bol hlásený s dopamínovými agonistami vrátane pramipexolu (pozri časť 4.8). Pri ukončení liečby u pacientov s Parkinsonovou chorobou sa majú dávky pramipexolu znižovať postupne (pozri časť 4.2). Obmedzené údaje naznačujú, že u pacientov s poruchami kontroly impulzov a pacientov, ktorí dostávajú vysoké denné dávky a/alebo vysoké kumulatívne dávky dopamínových agonistov, môže existovať vyššie riziko rozvoja DAWS. Abstinčné príznaky môžu zahŕňať apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť a nereagujú na levodopu. Pred postupným znižovaním dávky a ukončením liečby pramipexolom majú byť pacienti informovaní o možných abstinčných príznakoch. Počas postupného znižovania dávky a ukončovania liečby je potrebné pacientov dôkladne sledovať. V prípade závažných a/alebo pretrvávajúcich abstinčných príznakov sa môže zvážiť dočasné opätovné podávanie pramipexolu v najnižšej účinnej dávke.

Augmentácia syndrómu nepokojných nôh

Liečba syndrómu nepokojných nôh pramipexolom môže viesť k augmentácii. Augmentácia hovorí o skoršom začiatku príznakov večer (alebo aj poobede), zvýšení príznakov a rozšíreniu príznakov aj na iné končatiny. Riziko augmentácie sa môže zvýšiť so zvyšujúcou sa dávkou. Pred liečbou majú byť pacienti informovaní, že môže dôjsť k augmentácii a majú byť poučení, aby kontaktovali svojho lekára, ak sa u nich vyskytnú príznaky augmentácie. Ak existuje podozrenie na augmentáciu, má sa zvážiť úprava dávky, použitie najnižšej účinnej dávky alebo ukončenie liečby pramipexolom (pozri časť 4.2 a 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Väzba na plazmatické bielkoviny

Pramipexol je vo veľmi malom rozsahu viazaný na plazmatické bielkoviny (< 20 %) a u ľudí takmer nie je pozorovaná biotransformácia. Preto je interakcia s inými liekmi pôsobiacimi na väzbu na plazmatické bielkoviny alebo na vylučovanie biotransformáciou nepravdepodobná. Pretože anticholinergiká sa vylučujú prevažne biotransformáciou, je ich interakčný potenciál obmedzený, hoci interakcie s anticholinergikami neboli skúmané. Nedochádza k farmakokinetickej interakcii so selegilínom a levodopou.

Inhibítory/kompetítory aktívneho renálneho vylučovania

Cimetidín znižuje renálny klírens pramipexolu približne o 34 %, pravdepodobne inhibíciou kationového vylučovacieho transportného systému renálnych tubulov. Preto liečivá, ktoré sú inhibítormi tohto renálneho vylučovania alebo sa vylučujú touto cestou, ako sú cimetidín, amantadín, mexiletín, zidovudín, ciplatina, chinín a prokaínamid sa môžu s pramipexolom vzájomne ovplyvňovať, výsledkom čoho je znížený klírens pramipexolu. Zníženie dávky pramipexolu treba zvážiť, ak sa tieto lieky podávajú súbežne s pramipexolom.

Kombinácia s levodopou

Ak sa pramipexol podáva spolu s levodopou, odporúča sa pri zvyšovaní dávky pramipexolu zníženie dávky levodopy a dávkovanie ďalších antiparkinsoník sa má udržať konštantné.

Pretože sú možné aditívne účinky, pri podávaní iných sedatívnych liekov alebo alkoholu v kombinácii s pramipexolom je potrebná opatrnosť (pozri časti 4.4, 4.7 a 4.8).

Antipsychotiká

Súbežnému podávaniu antipsychotických liekov s pramipexolom sa treba vyhýbať (pozri časť 4.4), napr. ak je možné očakávať antagonistické účinky.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U ľudí sa účinok na graviditu a laktáciu neskúmal. Pramipexol nebol teratogénny u potkanov a králikov, ale bol embryotoxický u potkanov pri dávkach toxických pre matky (pozri časť 5.3). Pramipexol sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ to nie je výslovne nevyhnutné, t. j. ak možný prínos preváži možné riziko na plod.

Dojčenie

Keďže liečba pramipexolom inhibuje vylučovanie prolaktínu u ľudí, možno očakávať aj inhibíciu laktácie. Vylučovanie pramipexolu do materského mlieka žien nebolo predmetom skúmania.

U potkanov bola koncentrácia rádioaktívne označeného liečiva vyššia v materskom mlieku, ako v plazme.

Pre chýbajúce údaje u ľudí sa pramipexol nemá užívať počas dojčenia. Ak je však užívanie lieku nevyhnutné, dojčenie sa má prerušiť.

Fertilita

Neboli vykonané žiadne štúdie o vplyve na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách pramipexol ovplyvnil estrálne cykly a znížil fertilitu samičiek, tak ako sa očakávalo u dopamínového agonistu. Tieto štúdie však nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky vzhľadom na samčiu fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pramipexol môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Môžu sa objaviť halucinácie alebo somnolencia.

Pacienti liečení pramipexolom, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho spánku, musia byť informovaní, že nemajú viesť motorové vozidlo alebo sa zaoberať činnosťami, kde by im nedostatok pozornosti mohol priniesť riziko vážneho zranenia alebo smrti (napr. obsluhovanie strojov), kým takéto rekurentné epizódy a somnolencia neustúpia (pozri aj časti 4.4, 4.5 a 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Na základe vyhodnotenia združených, placebom kontrolovaných štúdií, na ktorých sa zúčastnilo 1 923 pacientov užívajúcich pramipexol a 1 354 pacientov užívajúcich placebo, boli nežiaduce účinky liekov hlásené v oboch skupinách. 63 % pacientov užívajúcich pramipexol a 52 % pacientov užívajúcich placebo hlásili najmenej jeden nežiaduci účinok lieku.

Väčšina nežiaducich účinkov sa zvyčajne objaví na začiatku liečby a väčšina z nich odíde pri pokračovaní v liečbe.

V systéme orgánovej klasifikácie sú nežiaduce účinky roztriedené podľa frekvencie (počet pacientov u ktorých sa reakcia prejavila), pričom boli použité nasledovné kategórie: Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Parkinsonova choroba, najčastejšie nežiaduce účinky

Najčastejšie ($\geq 5\%$) nežiaduce účinky vyskytujúce sa u pacientov s Parkinsonovou chorobou, s výskytom častejším pri liečbe pramipexolom, ako pri liečbe placebom boli nauzea, dyskinéza, hypotenzia, závraty, ospalivosť, nespavosť, zápcha, halucinácie, bolesti hlavy a únava. Výskyt ospalosti sa zvyšuje u dávok vyšších ako 1,5 mg soli pramipexolu denne (pozri časť 4.2). Častejším nežiaducim účinkom lieku v kombinácii s levodopou bola dyskinéza. Na začiatku liečby môže dochádzať k hypotenzii, hlavne vtedy, ak sa dávka pramipexolu zvyšuje príliš rýchlo.

Tabuľka 1: Parkinsonova choroba

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)	Neznáme
Infekcie a nákazy			pneumónia		
Poruchy endokrinného systému			neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu ¹		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme
Psychické poruchy		nespavosť, halucinácie, abnormálne sny, zmätenosť, impulzívne a kompulzívne správanie	chorobné nakupovanie, patologické hráčstvo, nepokoj, hypersexualita, delúzie, poruchy libida, paranoja, delírium, nadmerné prejedanie sa ¹ , hyperfágia ¹	mánia	
Poruchy nervového systému	somnolencia, závraty, dyskinéza	bolesť hlavy	epizódy náhleho spánku, amnézia, hyperkinéza, synkopa		
Poruchy oka		poruchy videnia zahŕňajúce dvojité videnie, rozmazané videnie, obmedzenú zrakovú ostrosť			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			srdcové zlyhanie ¹		
Poruchy ciev		hypotenzia			
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe, čkanie		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	zápcha, vracanie			
Poruchy kože a podkožného tkaniva			precitlivosť, svrbenie, vyrážka		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				spontánna erekcia penisu	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, periférny edém			abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu zahŕňajúci apatiu, úzkosť,

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme
					depresiu, únavu, potenie a bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zníženie telesnej hmotnosti vrátane zníženej chuti do jedla	zvýšenie telesnej hmotnosti		

¹ Tento nežiaduci účinok sa zistil na základe skúseností po uvedení lieku na trh. S 95 % istotou nie je kategória frekvencie výskytu vyššia ako menej častá, ale môže to byť aj menej. Presné stanovenie frekvencie výskytu nie je možné, keďže sa nežiaduci účinok nevyskytol v databáze klinickej štúdie s 2 762 pacientmi, ktorí trpeli Parkinsonovou chorobou a boli liečení pramipexolom.

Syndróm nepokojných nôh, najčastejšie nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené (≥ 5 %) nežiaduce účinky lieku u pacientov so syndrómom nepokojných nôh, ktorí sa liečili pramipexolom boli nauzea, bolesť hlavy, závraty a únava. Nauzea a únava boli častejšie hlásené u žien liečených pramipexolom (v tomto poradí 20,8 % a 10,5 %) v porovnaní s mužmi (v tomto poradí 6,7 % a 7,3 %).

Tabuľka 2: Syndróm nepokojných nôh

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Neznáme
Infekcie a nákazy			pneumónia		
Poruchy endokrinného systému			nepriemerané vylučovanie antidiuretického hormónu ¹		
Psychické poruchy		nespavosť, abnormálne sny	nepokoj, zmätenosť, halucinácie, poruchy libida, delúzie ¹ , hyperfágia ¹ , paranoja ¹ , mánia ¹ , delírium ¹ , impulzívne a kompulzívne správanie ¹ (ako je: chorobné nakupovanie, patologické hráčstvo, hypersexualita, nadmerné prejedanie sa)		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Zriedkavé (≥ 1/10 000 až 1/1 000)	Neznáme
Poruchy nervového systému	augmentácia syndrómu nepokojných nôh	bolesť hlavy, závraty, somnolencia	epizódy náhleho spánku, synkopa, dyskinéza, amnézia ¹ , hyperkinéza ¹		
Poruchy oka			poruchy videnia zahŕňajúce obmedzenú zrakovú ostrosť, dvojité videnie, rozmazané videnie		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			srdcové zlyhanie ¹		
Poruchy ciev			hypotenzia		
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			dyspnoe, čkanie		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	zápcha, vracanie			
Poruchy kože a podkožného tkaniva			precitlivosť, svrbenie, vyrážka		
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				spontánna erekcia penisu	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únavu	periférny edém		abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu zahŕňajúci apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia			zníženie telesnej hmotnosti vrátane zníženej chuti do jedla, zvýšenie telesnej hmotnosti		

¹ Tento nežiaduci účinok sa zistil na základe skúseností po uvedení lieku na trh. S 95 % istotou nie je kategória frekvencie výskytu vyššia ako menej častá, ale môže to byť aj menej. Presné stanovenie frekvencie výskytu nie je možné, keďže sa nežiaduci účinok nevyskytol v databáze klinickej štúdie s 1 395 pacientmi, ktorí trpeli Syndrómom nepokojných nôh a boli liečení pramipexolom.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Somnolencia

Pramipexol sa často spája s ospalivosťou a v zvláštnych prípadoch sa spája s nadmernou ospalivosťou počas dňa a s epizódami náhleho nutkania na spanie (pozri tiež časť 4.4).

Poruchy libida

Pramipexol môže byť príčinou porúch libida (zvýšenia alebo zníženia).

Poruchy kontroly impulzívneho konania

U pacientov liečených agonistami dopamínu, vrátane pramipexolu, sa môže objaviť patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, chorobné mňanie alebo nakupovanie, záchvatové prejedanie sa a chorobné jedenie (pozri časť 4.4).

V prierezovej retrospektívnej štúdiu typu case-control, ktorá zahŕňala 3 090 pacientov s Parkinsonovou chorobou, 13,6 % všetkých pacientov, ktorí dostávali dopaminergnú a non-dopaminergnú liečbu malo za posledných 6 mesiacov príznaky impulzívneho správania. Sledované prejavy zahŕňajú patologické hráčstvo, patologické nakupovanie, zvýšená chuť do jedla a kompulzívne sexuálne správanie (hypersexualitu). Možné nezávislé rizikové faktory impulzívneho správania zahŕňali dopaminergnú liečbu a vyššie dávky dopaminergnej liečby, nižší vek (≤ 65 rokov), slobodný stav a pacientom uvedené hráčstvo v rodinnej anamnéze.

Syndróm z vysadenia dopaminergného agonistu

Pri znižovaní dávky alebo ukončovaní liečby dopaminergným agonistom, vrátane pramipexolu sa môžu objaviť nemotorické nežiaduce účinky. Príznaky zahŕňajú apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť (pozri časť 4.4).

Zlyhanie srdca

V klinických štúdiách a zo skúseností získaných po uvedení lieku na trh bolo u pacientov, ktorí sa liečili pramipexolom hlásené zlyhanie srdca. Vo farmakoepidemiologickej štúdiu bolo užívanie pramipexolu spojené so zvýšeným rizikom srdcového zlyhania v porovnaní s pacientmi, ktorí pramipexol neužívali (zistená miera rizika 1,86; 95 % CI, 1,21 – 2,85).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

So závažným predávkovaním nie sú klinické skúsenosti. Očakávané nežiaduce reakcie môžu byť tie, ktoré súvisia s farmakodynamickým profilom dopamínových agonistov vrátane nauzey, vracania, hyperkinézy, halucinácií, nepokoja a hypotenzie. Nie je stanovená protilátka pre predávkovanie dopamínovými agonistami. Ak sa vyskytnú príznaky stimulácie centrálného nervového systému, môže sa byť indikované podanie neuroleptík. Zvládnutie predávkovania môže vyžadovať niekoľko

podporných opatrení, vrátane výplachu žalúdka, intravenózne podanie tekutín, podávanie aktívneho uhlia a monitorovanie elektrokardiogramom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsoniká, agonisty dopamínu, ATC kód: N04BC05

Mechanizmus účinku

Pramipexol je dopamínový antagonist, ktorý sa s vysokou selektivitou a špecifitou viaže na dopamínové receptory podtriedy D2 a má prednostnú afinitu k D3 receptorom, pričom si zachováva plnú vnútornú aktivitu.

Pramipexol zmiernuje parkinsonovský motorický deficit tým, že stimuluje dopamínové receptory v striate. Štúdie na zvieratách ukázali, že pramipexol inhibuje syntézu, uvoľňovanie a vylučovanie dopamínu.

Mechanizmus účinku pramipexolu pri liečbe syndrómu nepokojných nôh je neznámy. Neurofarmakologické dôkazy naznačujú zapojenie sa primárneho dopaminergného systému.

Farmakodynamické účinky

U ľudských dobrovoľníkov sa sledovalo zníženie sekrécie prolaktínu v závislosti od dávky. U zdravých dobrovoľníkov sa pozoroval od dávky závislý pokles prolaktínu. V klinickej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi, kde boli pramipexol tablety s predĺženým uvoľňovaním titrované rýchlejšie (každé 3 dni) ako bolo odporúčané až do 3,15 mg bázy pramipexolu (4,5 mg soli) denne, sa pozorovalo zvýšenie krvného tlaku a tepovej frekvencie. Takýto účinok sa nepozoroval u pacientov v štúdií.

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri Parkinsonovej chorobe

Pramipexol u pacientov zmiernuje znaky a symptómy idiopatickej Parkinsonovej choroby. Placebom kontrolované klinické štúdie zahrňovali približne 1 800 pacientov liečených s pramipexolom v štádiu I – V podľa Hoehna a Yahra. Okrem nich bolo približne 1 000 pacientov v pokročilejších štádiách, ktorí užívali súčasne liečbu levodopou a trpeli motorickými komplikáciami.

V ranných a pokročilých štádiách Parkinsonovej choroby bola účinnosť pramipexolu v kontrolovaných klinických štúdiách udržiavaná približne šesť mesiacov. V otvorených pokračujúcich štúdiách trvajúcich viac ako tri roky neboli pozorované žiadne známky zníženej účinnosti.

V kontrolovanej, dvojito zaslepenej klinickej skúške v trvaní 2 rokov, začiatok liečby pramipexolom v porovnaní so začatím liečby levodopou výrazne oddialil nástup motorických komplikácií a znížil ich výskyt. Toto oddialenie motorických komplikácií pri pramipexole má vyrovnať vyššie zlepšenie motorických funkcií s levodopou (merané ako stredná hodnota zmeny hodnotenia UPDRS škále). Celkový výskyt halucinácií a somnolencie v eskalačnej fáze bol všeobecne vyšší u skupiny liečenej pramipexolom. V udržiavacej fáze sa však neprejavovali žiadne významné rozdiely. Tieto skutočnosti treba pri zahájení liečby Parkinsonovej choroby pramipexolom vziať do úvahy.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre pramipexol s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospelujúcich s Parkinsonovou chorobou (pozri časť

4.2 pre informáciu o pediatrickom použití).

Klinická účinnosť a bezpečnosť pri syndróme nepokojných nôh

Účinnosť pramipexolu bola hodnotená v štyroch placebom kontrolovaných klinických štúdiách s približne 1 000 pacientmi so stredne ťažkým až závažným idiopatickým syndrómom nepokojných nôh.

Keď boli stanovené výsledky primárnej účinnosti znamenalo to zmenu pre základ v Hodnotiacej škále syndrómu nepokojných nôh (IRLS) a Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). Obidva primárne body štatisticky významných odlišností boli pozorované pre pramipexol dávkovaciu skupinu 0,25 mg, 0,5 mg a 0,75 mg soli pramipexolu v porovnaní s placebom. Po 12 týždňoch liečby základ IRLS výsledku sa zlepšil z 23,5 na 14,1 bodov pre placebo a z 23,4 na 9,4 bodov pre pramipexol (kombinované dávky). Dosiahnutý priemer odlišností bol -4,3 bodov (CI 95 % -6,4; -2,1 bodov, p-hodnota < 0,0001). Hodnoty CGI-I respondentov (zlepšenie, veľké zlepšenie) boli 51,2 % a 72,0 % pre placebo a pramipexol jednotlivo (odlišnosť 20 % CI 95 %: 8,1 %; 31,8 %, p < 0,0005). Účinnosť bola zaznamenaná už pri dávke 0,088 mg bázy (0,125 mg soli) denne po prvom týždni liečby.

V placebom kontrolovaných polysomnografických štúdiách v priebehu 3 týždňov pramipexol významne redukoval počet periodickej činnosti nôh počas spánku.

Dlhodobejšia účinnosť sa hodnotila v placebom kontrolovanej klinickej štúdií. Po 26 týždňoch liečby sa upravili priemerné hodnoty celkového IRLS skóre, ktoré sa znížili o 13,7 bodu v skupine užívajúcej pramipexol a o 11,1 bodu v skupine užívajúcej placebo, respektíve pri štatisticky významnom (p = 0,008) priemernom liečebnom rozdieli o -2,6. Miera odpovedajúcich na liečbu hodnotená škálou CGI-I (významné zlepšenie, veľmi významné zlepšenie) bola 50,3 % (80/159) v skupine užívajúcej placebo a 68,5 % (111/162) v skupine užívajúcej pramipexol, respektíve (p = 0,001), zodpovedala počtu potrebnému na liečbu 6 pacientov (95 % CI: 3,5; 13,4).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s pramipexolom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatickej populácie so syndrómom nepokojných nôh (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

Klinická štúdia u pacientov s Tourettovým syndrómom

Účinnosť pramipexolu (0,0625 – 0,5 mg/deň) u pediatických pacientov s Tourettovým syndrómom vo veku 6 – 17 rokov sa hodnotila v 6-týždňovej, dvojito zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s flexibilnou dávkou lieku. Celkovo sa randomizovalo 63 pacientov (43 užívalo pramipexol, 20 placebo). Primárny cieľový výsledok bola zmena základných hodnôt celkového skóre tikov (TTS) podľa Yaleovej celkovej škály závažnosti tikov (YGTSS). Nepozoroval sa žiaden rozdiel medzi skupinou užívajúcou pramipexol a skupinou užívajúcou placebo, či už v primárnom cieľovom výsledku alebo v ktoromkoľvek sekundárnom cieľovom výsledku účinnosti lieku vrátane celkového skóre YGTSS, celkového obrazu pacienta o zlepšení stavu (PGI-I), celkového klinického obrazu o zlepšení stavu (CGI-I) alebo celkového klinického obrazu o závažnosti choroby (CGI-S). Nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli aspoň u 5 % pacientov v skupine užívajúcej pramipexol a ktoré boli častejšie u pacientov užívajúcich pramipexol ako u pacientov užívajúcich placebo, boli: bolesti hlavy (27,9 %, placebo 25,0 %), ospalivosť (7,0 %, placebo 5,0 %), nauzea (18,6 %, placebo 10,0 %), vracanie (11,6 %, placebo 0,0 %), bolesť v hornej časti brucha (7,0 %, placebo 5,0 %), ortostatická hypotenzia (9,3 %, placebo 5,0 %), myalgia (9,3 %; placebo 5,0 %), poruchy spánku (7,0 %, placebo 5,0 %), dyspnoe (7,0 %, placebo 0,0 %) a infekcie horných dýchacích ciest (7,0 %; placebo 5,0 %). Ostatné významné nežiaduce udalosti u pacientov užívajúcich pramipexol, vedúce k prerušeniu podávania sledovaného lieku, bol stav zmätenosti, poruchy reči a zhoršujúci sa stav (pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pramipexol sa po orálnom podaní rýchle a kompletne absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť je vyššia ako 90 % a maximálna koncentrácia v plazme sa dosiahne po 1 až 3 hodinách. Podávanie súbežne s jedlom neznížilo rozsah absorpcie pramipexolu, ale znížila sa jej rýchlosť. Pramipexol má lineárnu kinetiku a jeho hladiny v plazme sa medzi pacientmi len málo líšia.

Distribúcia

U ľudí je väzba na bielkoviny veľmi nízka (< 20 %) a distribučný objem je rozsiahly (400 l). Vysoké koncentrácie v mozgovom tkanive boli pozorované u potkanov (približne 8-násobne vyššie ako v plazme).

Biotransformácia

U ľudí sa metabolizuje iba malá časť pramipexolu.

Eliminácia

Vylúčenie nezmeneného pramipexolu obličkami je hlavnou cestou vylúčovania. Približne 90 % dávky značenej uhlíkom ¹⁴C sa vylúči obličkami a menej ako 2 % sa vylúčia stolicou. Celkový klírens pramipexolu je približne 500 ml/min, renálny klírens je približne 400 ml/min.. Eliminačný polčas (t^{1/2}) kolíše od 8 hodín u mladých ľudí do 12 hodín u starších pacientov.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie toxicity po opakovanom podaní ukázali, že pramipexol má funkčné účinky, predovšetkým na CNS a reprodukčný systém žien, ktorých pôvod je pravdepodobne v jeho zvýšenom farmakodynamickom účinku.

U miniprasiat bol pozorovaný pokles diastolického a systolického tlaku a tepovej frekvencie, u opíc zasa tendencia k hypotenznému účinku.

Potenciálny účinok pramipexolu na reprodukčný systém bol skúmaný u potkanov a králikov. Pramipexol nebol teratogénny u potkanov a králikov, ale bol embryotoxický u myši pri dávkach toxických pre matky. V dôsledku výberu živočíšnych druhov a obmedzenému počtu skúmaných parametrov neboli účinky pramipexolu na graviditu a plodnosť samcov plne objasnené.

U potkanov sa pozorovalo oneskorenie pohlavného vývoja (t. j. oddelenie predkožky a otvorenie vaginálneho vchodu). Relevantnosť týchto zistení pre ľudí nie je známa.

Pramipexol nie je genotoxický. V štúdiu karcinogenity sa u potkaních samcov vyvinuli hyperplázia Leydigových buniek a adenómy, ktoré sa vysvetľujú ako dôsledok inhibičného účinku pramipexolu na prolaktín. Toto zistenie nie je klinicky relevantné pre ľudí. Tá istá štúdia ukázala, že pri dávkach 2 mg/kg (vo forme soli) a vyšších, pramipexol spôsoboval degradáciu sietnice u potkaních albínov. Posledné zistenie nebolo pozorované u pigmentovaných potkanov, ani v dvojročnej štúdiu karcinogenity u albínskych myši, ani i iných skúmaných druhov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

manitol (E 421)

kukuričný škrob
povidón K30 (E 1201)
bezvodý koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý (E 470b)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ALU/ALU blister

Veľkosť balenia: 30, 100

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia pre likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

Glepark 0,18 mg: 27/0189/09-S

Glepark 0,7 mg: 27/0191/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. marca 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. júna 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025