

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Glepark 0,18 mg tablety

Glepark 0,7 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Glepark 0,18 mg obsahuje 0,18 mg pramipexolum báze (ve formě 0,25mg pramipexoli dihydrochloridum monohydricum).

Glepark 0,7 mg obsahuje 0,7 mg pramipexolum báze (ve formě 1 mg pramipexoli dihydrochloridum monohydricum).

Upozornění:

Dávky pramipexolu, které jsou publikovány v literatuře, se vztahují na solnou formu.

Dávky budou proto uváděny jako báze pramipexolu a sůl pramipexolu (v závorkách).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

0,18 mg tablety: bílé oválné ploché nepotahované tablety se zkosenými stranami a vyrytým označením „PX“ a „1“ na každé straně půlicí rýhy na jedné straně tablety a půlicí rýhou bez označení na druhé straně tablety. Tablety lze dělit na dvě stejné poloviny.

0,7 mg tablety: bílé oválné ploché nepotahované tablety se zkosenými stranami a vyrytým označením „PX“ a „3“ na každé straně půlicí rýhy na jedné straně tablety a půlicí rýhou bez označení na druhé straně tablety. Tablety lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Glepark je určen k léčbě známek a příznaků idiopatické Parkinsonovy nemoci u dospělých, jako samostatná léčba (bez užívání přípravku levodopa) nebo v kombinaci s přípravkem levodopa, tj. po celou dobu průběhu nemoci až do pozdního stádia choroby, kdy přípravek ztrácí účinnost nebo jeho účinnost není trvalá, čímž dochází ke kolísání léčebného účinku (poslední dávka nebo „on-off“ fluktuace).

Glepark je indikován u dospělých k symptomatické léčbě středně těžkého až těžkého idiopatického syndromu neklidných nohou (RLS) v dávkách až 0,54 mg báze (0,75 mg soli) (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Parkinsonova nemoc

Denní dávka se podává ve stejných dílčích dávkách třikrát denně.

Počáteční léčba

Dávky by se měly pozvolna zvyšovat z počáteční dávky 0,264 mg báze (0,375 mg soli) denně a poté zvyšovat každých 5 - 7 dní. Pokud pacienti netrpí žádnými neúnosnými nežádoucími účinky, dávka by měla být titrována tak, aby se dosáhlo maximálního terapeutického účinku.

Síla přípravku Glepark 0,088 mg (tj. 0,125 mg soli) není v České republice registrována. Požadované celkové denní dávky je možné dosáhnout buď púlením tablet přípravku Glepark 0,18 mg nebo použitím jiného registrovaného přípravku s obsahem pramipexolu 0,088 mg.

Dále nejsou v ČR registrovány síly přípravku Glepark 0,35 mg (tj. 0,5 mg soli) a 1,1 mg (tj. 1,5 mg soli), v případě potřeby použijte jiné registrované přípravky s obsahem pramipexolu 0,35 mg a 1,1 mg.

Zvyšování dávek – Dávkovací režim pro pramipexol				
Týden	Dávky (mg báze)	Celková denní dávka (mg báze)	Dávkování (mg soli)	Celková denní 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	1,1	3 x 0,5	1,50

Je-li nutné dále zvýšit dávku, denní dávka by měla být zvýšena o 0,54 mg báze (0,75 mg soli) v týdenních intervalech až do maximální denní dávky 3,3 mg báze (4,5 mg soli) denně.

Je však třeba vzít na vědomí, že u dávek vyšších než 1,5 mg (soli) denně (viz bod 4.8) dochází ke zvýšené incidenci somnolence.

Udržovací dávka

Jednotlivé dávky pramipexolu by měly být v rozmezí 0,264 mg báze (0,375 mg soli) až 3,3 mg báze (4,5 mg soli) denně. Během zvýšení dávek v základních klinických studiích byla pozorována účinnost už při denní dávce 1,1 mg báze (1,5 mg soli). K dalšímu upravení dávek by mělo dojít na základě klinické odpovědi a výskytu nežádoucích účinků. V klinických studiích bylo léčeno přibližně 5 % pacientů, kterým byly podávány dávky nižší než 1,1 mg báze (1,5 mg soli). V pozdní fázi Parkinsonovy nemoci mohou pacientům, u kterých se uvažuje o snížení dávek přípravku levodopa, pomoci dávky pramipexolu vyšší než 1,1 mg báze (1,5 mg soli) denně. Doporučuje se, aby se dávky přípravku levodopa snížily během zvyšování dávek a udržovací léčby pramipexolem, v závislosti na reakci jednotlivých pacientů (viz bod 4.5).

Přerušeni léčby

Náhlé přerušeni dopaminergní léčby může vést k rozvoji neuroleptického maligního syndromu nebo abstinenčního syndromu při vysazení dopaminového agonisty. Pramipexol je třeba postupně redukovat o 0,54 mg báze (0,75 mg soli) denně do dosažení denní dávky 0,54 mg báze (0,75 mg soli). Poté je nutno dávku snižovat o 0,264 mg báze (0,375 mg soli) denně (viz bod 4.4). Abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty se může přesto při snižování dávky vyskytnout a před opětovným zahájením postupného snižování dávky může být nezbytné její přechodné zvýšení (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Eliminace pramipexolu je závislá na funkci ledvin. Při zahájení léčby se doporučuje následující schéma dávkování:

U pacientů s clearance kreatininu vyšší než 50 ml/min není třeba snižovat denní dávku nebo četnost

dávkování.

U pacientů s clearance kreatininu mezi 20 a 50 ml/min by se počáteční denní dávka pramipexolu měla podávat ve dvou dílčích dávkách, počínaje dávkou 0,088 mg báze (0,125 mg soli) dvakrát denně (0,176 mg báze/0,25 mg soli denně). Maximální denní dávka 1,57 mg báze pramipexolu (2,25 mg soli) by neměla být překročena.

U pacientů s clearance kreatininu nižší než 20 ml/min by se denní dávka pramipexolu měla podávat v jedné dávce, počínaje dávkou 0,088 mg báze (0,125 mg soli) denně. Maximální denní dávka 1,1 mg báze pramipexolu (1,5 mg soli) by neměla být překročena.

Jestliže během udržovací léčby dojde ke snížení funkce ledvin, denní dávka pramipexolu by měla být snížena o stejné procento, jako clearance kreatininu; tj. jestliže se clearance kreatininu sníží o 30 %, pak by denní dávka pramipexolu měla být snížena o 30 %. Denní dávku lze podat ve dvou dílčích dávkách, pakliže se clearance kreatininu pohybuje mezi 20 a 50 ml/min, a v jedné denní dávce, pokud je clearance kreatininu nižší než 20 ml/min.

Porucha funkce jater

Upravení dávek u pacientů s poruchou funkce jater není pravděpodobně nutné, neboť přibližně 90 % vstřebané léčivé látky se vylučuje ledvinami. Možný vliv nedostatečné funkce jater na farmakokinetiku pramipexolu nebyl však doposud zkoumán.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost pramipexolu nebyla u dětí do 18 let stanovena. Není odpovídající využití pramipexolu v léčbě Parkinsonovy nemoci u pediatrické populace.

Syndrom neklidných nohou

Doporučená počáteční dávka pramipexolu je 0,088 mg báze (0,125 mg soli) užívaná jednou denně 2-3 hodiny před spaním. Pro pacienty, u nichž je potřebná další symptomatická úleva, je možno dávku zvyšovat po 4-7 dnech do maxima 0,54 mg báze (0,75 mg soli) denně (jak je ukázáno v tabulce níže). Má být použita nejnižší účinná dávka (viz bod 4.4 Augmentace (zhoršení příznaků syndromu neklidných nohou při dopaminergní léčbě)).

Síla přípravku Glepark 0,088 mg (tj. 0,125 mg soli) není v České republice registrována. Požadované celkové denní dávky je možné dosáhnout buď púlením tablet přípravku Glepark 0,18 mg nebo použitím jiného registrovaného přípravku s obsahem pramipexolu 0,088 mg.

Dále nejsou v ČR registrovány síly přípravku Glepark 0,35 mg (tj. 0,5 mg soli) a 1,1 mg (tj. 1,5 mg soli), v případě potřeby použijte jiné registrované přípravky s obsahem pramipexolu 0,35 mg a 1,1 mg.

Dávkovací schéma pramipexolu		
Titrační krok	Dávka podávaná jednou denně večer (mg báze)	Dávka podávaná jednou denně večer (mg soli)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* je-li třeba		

Po 3měsíční léčbě je třeba zvážit odpověď pacienta a potřebu, zda v léčbě pokračovat. Jestliže je léčba přerušena na více než několik dní, mělo by dávkování být znovu zahájeno postupným zvyšováním dávek

dle tabulky výše.

Přerušeni léčby

Protože denní dávka při léčbě syndromu neklidných nohou nepřesáhne 0,54 mg báze (0,75 mg soli), pramipexol může být vysazen bez postupného snižování. Ve 26týdenní placebem kontrolované studii byl rebound fenomén symptomů RLS po náhlém přerušeni léčby (zhoršení závažnosti symptomů ve srovnání výchozím stavem) pozorován u 10 % pacientů (14 z 135). Napříč všemi dávkami byl zjištěn podobný účinek.

Porucha funkce ledvin

Eliminace pramipexolu je závislá na funkci ledvin. U pacientů s clearance kreatininu nad 20 ml/min není vyžadována redukce denní dávky.

Použití pramipexolu nebylo zkoumáno u pacientů na hemodialýze nebo u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce jater není vyžadována, protože přibližně 90 % absorbované léčivé látky je vylučováno ledvinami.

Pediatrická populace

Podávání pramipexolu dětem a dospívajícím ve věku do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

Tourettův syndrom

Pediatrická populace

Užívání pramipexolu se nepodporučuje u dětí a dospívajících do 18 let, protože účinnost a bezpečnost nebyla u této populace stanovena. Pramipexol se nesmí užívat u dětí nebo dospívajících s Tourettovým syndromem vzhledem k negativnímu poměru přínosu a rizika pro tento syndrom (viz bod 5.1).

Způsob podání

Tablety se musí užívat perorálně, zapíjejí se vodou a mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při předepisování pramipexolu pacientům s Parkinsonovou nemocí, kteří trpí poruchou funkce ledvin, se doporučuje podávání snížené dávky tak, jak je uvedeno v bodě 4.2.

Halucinace

Halucinace jsou známým nežádoucím účinkem při léčbě agonisty dopaminu a levodopou. Pacienti by měli být informováni o tom, že se u nich mohou objevit (především zrakové) halucinace.

Dyskineze

U pozdní fáze Parkinsonovy nemoci v kombinaci s léčbou levodopou se během počáteční titrace pramipexolu může objevit dyskineze. Pokud k těmto nežádoucím účinkům dojde, dávky levodopy by se měly snížit.

Dystonie

U pacientů s Parkinsonovou chorobou byla po zahájení léčby nebo postupném zvýšení dávky pramipexolu příležitostně hlášena axiální dystonie včetně antekolis, kamptokormie a pleurotonu (Pisa syndrom). Ačkoli dystonie může být symptomem Parkinsonovy choroby, po snížení dávky nebo vysazení pramipexolu se symptomy u těchto pacientů zlepšily. Pokud dojde k dystonii, je třeba přehodnotit dopaminergní medikaci a zvážit úpravu dávky pramipexolu.

Náhlé upadnutí do spánku a somnolence

Pramipexol je spojován se somnolencí a epizodami náhlého usnutí, obzvláště u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Náhlé usnutí během běžných činností, v některých případech nevědomky či bez varovných signálů, bylo hlášeno méně často. Pacienti musí být o této situaci informováni a zároveň poučeni o tom, aby byli při řízení či obsluze strojů během léčby pramipexolem opatrní. Pacienti, u kterých somnolence a/nebo epizoda náhlého usnutí nastala, nesmí řídit či obsluhovat stroje. Navíc lze uvážit snížení dávek či vysazení léčby. V důsledku možných návykových účinků je zapotřebí opatrnosti, a to tehdy, kdy pacienti užívají ještě další sedativa či konzumují alkohol v kombinaci s pramipexolem (viz bod 4.5, 4.7 a 4.8).

Poruchy kontroly impulsivity

Pacienti by měli být pravidelně monitorováni z důvodu možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé by měli být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu včetně pramipexolu se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitého a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

Mánie a delirium

Pacienti by měli být pravidelně monitorováni z důvodu rozvoje mánie a deliria. Pacienti a jejich ošetřovatelé by měli být upozorněni, že u pacientů léčených pramipexolem se může objevit mánie a delirium. Pokud se tyto příznaky objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

Pacienti s psychotickými poruchami

Pacienti s psychotickými poruchami by měli být léčeni agonisty dopaminu pouze v případě, že možný prospěch je větší než případná rizika. Současné podávání antipsychotik s pramipexolem se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Oftalmologické kontroly

Oční vyšetření se doporučuje v pravidelných intervalech nebo při výskytu abnormalit zraku.

Závažné kardiovaskulární onemocnění

V případě vážného kardiovaskulárního onemocnění je zapotřebí opatrnosti. Doporučuje se monitorovat krevní tlak, a to především na začátku léčby, z důvodu všeobecného rizika vzniku posturální hypotenze spojené s dopaminergní léčbou.

Neuroleptický maligní syndrom

Při náhlém vysazení dopaminergní léčby byly hlášeny příznaky nasvědčující neuroleptickému malignímu syndromu (viz bod 4.2).

Abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

Syndrom DAWS byl hlášen u dopaminových agonistů včetně pramipexolu (viz bod 4.8). Při ukončení léčby u pacientů s Parkinsonovou nemocí má být dávka pramipexolu snižována postupně (viz bod 4.2). Omezené údaje ukazují, že pacienti s impulzivními poruchami a pacienti léčení vysokými denními dávkami a/nebo vysokými kumulativními dávkami dopaminových agonistů mohou být vystaveni vyššímu riziku rozvoje syndromu DAWS. Abstinenční příznaky při vysazení mohou zahrnovat apatii, úzkost,

depresi, únavu, pocení a bolest a na levodopu nereagují. Pacienti mají být o možných abstinčních příznacích při vysazení informováni před zahájením snižování dávky a před vysazením pramipexolu. Během snižování dávky a vysazování mají být pacienti pečlivě sledováni. V případě závažných a/nebo přetrvávajících abstinčních příznaků lze zvážit opětovné přechodné podávání pramipexolu v nejnižší účinné dávce.

Augmentace (zhoršení příznaků syndromu neklidných nohou při dopaminergní léčbě)

Při léčbě syndromu neklidných nohou pramipexolem může dojít k augmentaci. Augmentace se týká časnějšího nástupu symptomů večer (nebo dokonce odpoledne), zvýšení intenzity symptomů a rozšíření symptomů na další končetiny. Riziko augmentace se může zvýšit s vyšší dávkou. Před léčbou mají být pacienti informováni, že může dojít k augmentaci, a mají být poučeni, aby kontaktovali lékaře, pokud se u nich objeví příznaky augmentace. Pokud je podezření na augmentaci, má se zvážit úprava dávky na nejnižší účinnou dávku nebo ukončení léčby pramipexolem (viz bod 4.2 a 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vazba na plazmatické proteiny

Pramipexol se váže na plazmatické bílkoviny ve velice malé (< 20%) míře, a u člověka je pozorována malá biotransformace. Interakce s jinými léčivými přípravky, které mají vliv na vazbu na plazmatické bílkoviny a eliminaci prostřednictvím biotransformace, je proto nepravděpodobná. Jelikož jsou anticholinergika eliminována biotransformací, možnost interakce je velice nízká; nicméně interakce s anticholinergiky nebyla doposud zkoumána. K farmakokinetické interakci mezi selegilinem a levodopou nedochází.

Inhibitory/kompetitory aktivního renálního eliminačního transportu

Cimetidin snížil renální clearance pramipexolu přibližně o 34 %, patrně inhibicí transportního systému kationtů ledvinných kanálků. Léčivé přípravky, které jsou inhibitory této dráhy aktivní renální eliminace nebo jsou eliminovány touto dráhou, jako je cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatina, chinin a prokainamid mohou vzájemně působit na pramipexol, což má za následek sníženou clearance pramipexolu. Doporučuje se snížit dávku pramipexolu, pokud jsou tyto léčivé přípravky podávány současně s pramipexolem.

Kombinace s levodopou

Při podávání pramipexolu v kombinaci s levodopou se doporučuje snížit dávky levodopy a dávky dalších antiparkinsonik ponechat stejné, avšak zvýšit dávky pramipexolu.

V důsledku možných návykových účinků je při užívání dalších sedativ či konzumaci alkoholu v kombinaci s pramipexolem zapotřebí dbát opatrnosti (viz body 4.4, 4.7 a 4.8).

Antipsychotické léky

Současné podávání antipsychotik s pramipexolem se nedoporučuje (viz bod 4.4), např. jestliže lze očekávat antagonistické účinky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vliv přípravku na těhotenství a kojení nebyl na lidech doposud zkoumán. Pramipexol neprokázal žádné teratogenní účinky u potkanů a králíků, ale měl embryotoxický účinek u potkanů, jimž byly podávány maternotoxické dávky (viz bod 5.3). Pramipexol by neměl být během těhotenství podáván, pokud to není nezbytně nutné, t.j., jestliže potenciální prospěch ospravedlní možné riziko ohrožení plodu.

Kojení

Jelikož léčba pramipexolem inhibuje sekreci prolaktinu u lidí, lze očekávat inhibici tvorby mateřského mléka. Vylučování pramipexolu do mateřského mléka nebylo doposud u žen zkoumáno. U potkanů byla koncentrace radioaktivity spojené s léčivou látkou vyšší v mateřském mléce než v plazmě.

Vzhledem k nedostatku údajů o podávání přípravku lidem, by se pramipexol neměl užívat během kojení. Pokud je však užívání přípravku nutné, kojení by mělo být ukončeno.

Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie vlivu na fertilitu u lidí. Ve studiích na zvířatech ovlivňoval pramipexol estrální cyklus a snižoval plodnost samic, což lze u agonistů dopaminu očekávat. Tyto studie ale neprokázaly přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud se týká samčí plodnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pramipexol může mít výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Může vyvolat halucinace nebo somnolenci.

Pacienti léčení pramipexolem, u kterých se objeví somnolence a/nebo epizody náhlého usnutí, musí být informováni o tom, aby se vyhnuli řízení či provozování činností, při kterých by je, nebo jiné osoby, snížená bdělost ohrožovala na zdraví či životě (např. obsluha strojů), do té doby, než se tyto opakující se epizody a somnolence dostanou pod kontrolu (viz také body 4.4, 4.5 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Na základě analýzy placebem kontrolovaných klinických studií, které zahrnovaly celkem 1 923 pacientů léčených pramipexolem a 1 354 pacientů užívajících placebo, byly nežádoucí účinky často hlášeny u obou skupin. U 63 % pacientů léčených pramipexolem a 52 % pacientů užívajících placebo byl nahlášen nejméně jeden nežádoucí účinek.

Většina nežádoucích účinků se obvykle objeví v časně fázi léčby a většinou vymizí i v případě, že léčba pokračuje.

V tabulce podle tříd orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny na základě jejich četnosti (počet pacientů, u kterých se očekává výskyt těchto nežádoucích účinků) následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Parkinsonova nemoc, nejčastější nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými ($\geq 5\ %$) nežádoucími účinky u pacientů s Parkinsonovou nemocí, které se vyskytly spíše ve spojení s léčbou pramipexolem než placebem, byly nevolnost, dyskineze, hypotenze, závratě, ospalost, nespavost, zácpa, halucinace, bolesti hlavy a únava. Incidence somnolence je zvýšená při užívání dávek vyšších než 1,5 mg soli pramipexolu za den (viz bod 4.2). Častějším nežádoucím účinkem léčby v kombinaci s levodopou byla dyskineze. Hypotenze se může vyskytnout na začátku léčby, a to především je-li pramipexol titrován příliš rychle.

Tabulka č. 1: Parkinsonova nemoc

Orgánový Systém	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)	Není známo
Infekce a infestace			pneumonie		

Endokrinní poruchy			nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu ¹		
Psychiatrické poruchy		insomnie halucinace abnormální sny zmatenost behaviorální symptomy poruch kontroly impulzivity a nutkavé chování	nutkavé nakupování patologické hráčství neklid, hypersexualita, bludy, porucha libida paranoia, delirium záchvatovité přejídání ¹ hyperfagie ¹	mánie	
Poruchy nervového systému	somnolence závratě dyskineze	bolest hlavy	náhlé upadnutí do spánku, amnézie hyperkineze synkopa		
Poruchy oka		zhoršení zraku včetně diplopie rozmazané vidění snížení zrakové ostrosti			
Srdeční poruchy			srdeční selhání ¹		
Cévní poruchy		hypotenze			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			dyspnoe, škytavka		
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zácpa, zvracení			
Poruchy kůže a podkožní tkáně			hypersenzitivita, svědění, vyrážka		
Poruchy reprodukčního systému a prsu				Spontánní erekce penisu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava, periferní edém			abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty

					včetně apatie, úzkosti, deprese, únavy, pocení a bolesti
Vyšetření		snížení tělesné hmotnosti včetně snížení chuti k jídlu	zvýšení tělesné hmotnosti		

¹Tento nežádoucí účinek byl zjištěn na základě zkušeností po uvedení na trh. S jistotou 95 % není frekvence výskytu větší než “méně časté”, ale může být nižší. Přesný odhad frekvence není možný, protože nežádoucí účinek nebyl zjištěn v databázi klinické studie u 2 762 pacientů s Parkinsonovou nemocí, kteří byli léčeni pramipexolem.

Syndrom neklidných nohou, nejčastější nežádoucí účinky

Nejčastěji ($\geq 5\%$) hlášenými nežádoucími účinky u pacientů se syndromem neklidných nohou léčených pramipexolem byly nauzea, bolest hlavy, závratě a únava. Nauzea a únava byly častěji hlášeny u žen léčených pramipexolem (20,8 % a 10,5 %, v tomto pořadí) ve srovnání s muži (6,7 % a 7,3 %, v tomto pořadí).

Tabulka 2: Syndrom neklidných nohou

Orgánový systém	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Není známo
Infekce a infestace			pneumonie		
Endokrinní poruchy			nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu ¹		
Psychiatrické poruchy		insomnie abnormální sny	neklid, zmatenost halucinace porucha libida bludy ¹ , hyperfagie ¹ paranoia ¹ , mánie ¹ delirium ¹ behaviorální symptomy poruch kontroly impulzivity a		

			nutkavé chování ¹ (jako je: nutkavé nakupování, patologické hráčství, hypersexualita, záchvatovité přejídání)		
Poruchy nervového systému	augmentace (zhoršení příznaků syndromu neklidných nohou při dopaminergní léčbě)	bolest hlavy závratě somnolence	náhlé upadnutí do spánku synkopa, dyskineze amnézie ¹ , hyperkineze ¹		
Poruchy oka			zhoršení zraku včetně snížení zrakové ostrosti diplopie, rozmazané vidění		
Srdeční poruchy			srdeční selhání ¹		
Cévní poruchy			Hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			dyspnoe, škytavka		
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zácpa, zvracení			
Poruchy kůže a podkožní tkáň			hypersensitivita pruritus, vyrážka		
Poruchy reprodukčního systému a prsu				spontánní erekce penisu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikac	únava	periferní edém			abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty včetně apatie,

				úzkosti, deprese, únavy, pocení a bolesti
Vyšetření			snížení tělesné hmotnosti včetně snížení chuti k jídlu, zvýšení tělesné hmotnosti	

¹ Tento nežádoucí účinek byl zjištěn na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh. S jistotou 95 % není údaj v kategorii frekvence výskytu větší než „méně časté“, ale může být nižší. Přesný odhad 12 frekvence není možný, protože nežádoucí účinek nebyl uveden v databázi klinického hodnocení u 1 395 pacientů se syndromem neklidných nohou léčených pramipexolem

Popis vybraných nežádoucích účinků

Somnolence

Pramipexol je často spojován se somnolencí a s nadměrnou somnolencí a epizodami náhlého usnutí během dne, tento jev byl však pozorován méně často (viz také bod 4.4).

Poruchy libida

S užíváním pramipexolu mohou také méně často souviset poruchy libida (zvýšené či snížené).

Symptomy poruch kontroly impulsivity

U pacientů léčených agonisty dopaminu včetně pramipexolu se mohou rozvinout symptomy jako patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování, záchvatovité a nutkavé přejídání (viz bod 4.4).

V průřezovém, retrospektivním sledování a případové studii zahrnující 3090 pacientů s Parkinsonovou nemocí, mělo 13,6% všech pacientů, kteří dostali dopaminergní nebo nedopaminergní léčbu, během posledních 6 měsíců symptomy poruchy kontroly impulsivity. Pozorované manifestace zahrnují patologické hráčství, nutkavé nakupování, záchvatovité přejídání a nutkavé sexuální chování (hypersexualita). Možné nezávislé rizikové faktory pro poruchy kontroly impulsivity zahrnují dopaminergní léčbu a vyšší dávky dopaminergních léků, mladší věk (≤ 65 let), pacient není ženatý/vdaná a hráčské chování v rodinné anamnéze.

Abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty

Při snižování dávky nebo ukončení podávání dopaminových agonistů, včetně pramipexolu, se mohou objevit nemotorické nežádoucí účinky. Příznaky zahrnují apatii, úzkost, depresi, únavu, pocení a bolest (viz bod 4.4).

Srdeční selhání

U pacientů s pramipexolem bylo hlášeno v klinických studiích a při sledování po uvedení na trh srdeční selhání. Ve farmakoepidemiologické studii bylo podávání pramipexolu spojeno se zvýšením rizika srdečního selhání ve srovnání se skupinou, které nebyl pramipexol podáván (pozorovaný poměr rizik 1,86; 95% CI; 1,21-2,85).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Neexistují žádné klinické zkušenosti v souvislosti se silným předávkováním. Očekávané nežádoucí účinky souvisejí s farmakodynamickým profilem agonisty dopaminu, včetně nevolnosti, zvracení, hyperkineze, halucinací, neklidu a hypotenze. Neexistuje žádné známé antidotum na předávkování agonistou dopaminu. Jestliže se objeví známky stimulace centrálního nervového systému, lze nasadit neuroleptikum. Léčba předávkování může vyžadovat celková podpůrná opatření, která může doprovázet výplach žaludku, intravenózní příjem tekutin, podávání živočišného uhlí a monitorování stavu pacienta pomocí elektrokardiogramu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsonika, agonisté dopaminu, kód ATC: N04BC05

Mechanismus účinku

Pramipexol je agonista dopaminu, který se s vysokou selektivitou a specificitou váže na podskupinu dopaminových receptorů D2, přičemž vykazuje vysokou afinitu k receptorům D3 a úplnou vnitřní aktivitu.

Pramipexol zmírňuje motorické poruchy spojené s Parkinsonovou nemocí stimulací dopaminových receptorů v bazálních gangliích. Studie prováděné na zvířatech prokázaly, že pramipexol inhibuje syntézu, uvolňování a přeměnu dopaminu.

Mechanismus účinku pramipexolu při léčbě syndromu neklidných nohou není známý.

Neurofarmakologický nálezn nasvědčuje zapojení primárního dopaminergního systému.

Farmakodynamické vlastnosti

U zdravých dobrovolníků byl pozorován pokles prolaktinu závislý na dávce. V klinické studii u zdravých dobrovolníků, kde byly pramipexol tablety s prodlouženým uvolňováním titrovány rychleji (každé 3 dny) než je doporučeno u 3,15 mg báze pramipexolu (4,5 mg soli) denně, bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence. U pacientů ve studiích takový účinek pozorován nebyl.

Klinická účinnost a bezpečnost u Parkinsonovy nemoci

Pramipexol u pacientů zmírňuje projevy a příznaky idiopatické Parkinsonovy nemoci. Placebem kontrolované klinické studie zahrnuly přibližně 1800 pacientů léčených pramipexolem ve stadiu I – V dle Hoehnové a Yahra. Kromě těchto bylo přibližně 1000 pacientů v pokročilejších stádiích, byli současně léčení levodopou a měli motorické komplikace.

V časném a pokročilém stádiu Parkinsonovy nemoci trvala účinnost pramipexolu v kontrolovaných klinických studiích přibližně šest měsíců. V otevřených prodloužených studiích, které trvaly více než tři

roky, nedošlo k výskytu žádných známek snížené účinnosti. V kontrolované dvojitě zaslepené klinické studii trvající dva roky počáteční léčba pramipexolem značně oddálila nástup motorických komplikací a v porovnání s počáteční léčbou levodopou snížila jejich výskyt. Toto oddálení motorických komplikací prostřednictvím pramipexolu by mělo být porovnáno s větším zlepšením motorických funkcí prostřednictvím levodopy (dle měření průměrné změny skóre UPDRS). Celková incidence halucinací a somnolence byla většinou vyšší v době podávání zvýšených dávek u skupiny pacientů užívajících pramipexol. V době podávání udržovacích dávek však nebyl zaznamenán žádný významný rozdíl. Tento fakt by se měl při zahajování léčby pramipexolem u pacientů s Parkinsonovou nemocí uvážit.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s pramipexolem u všech podskupin pediatrické populace s Parkinsonovou nemocí (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Klinická účinnost a bezpečnost u syndromu neklidných nohou

Účinnost pramipexolu byla hodnocena ve čtyřech klinických studiích kontrolovaných placebem u přibližně 1000 pacientů se středně těžkým až velmi těžkým idiopatickým syndromem neklidných nohou.

Základem pro posouzení účinnosti byly průměrné změny od výchozích hodnot ve škále IRLS (Restless Legs Syndrome Rating Scale) a ve škále CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement). V obou hodnocených veličinách byly pozorovány statisticky významné změny ve srovnání s placebem ve skupinách s dávkami pramipexolu 0,25 mg, 0,5 mg and 0,75 mg soli pramipexolu. Po 12 týdnech léčby se výchozí skóre IRLS zlepšilo z 23,5 na 14,1 bodů pro placebo a z 23,4 na 9,4 bodů pro pramipexol (dávkou sloučenou). Upravený průměrný rozdíl byl -4,3 bodu (CI 95% -6,4; -2,1 bodu, p-hodnota <0,0001). CGI-I podíly respondentů (zlepšený, velice zlepšený) byly 51,2 % pro placebo a 72,0 % pro pramipexol (rozdíl 20 % CI 95%: 8,1 %; 31,8 %, p<0,0005). Účinnost byla pozorována již při dávce 0,088 mg báze (0,125 mg soli) denně po prvním týdnu léčby.

Pramipexol významně redukoval počet periodických pohybů končetin během času na lůžku v placebem kontrolované polysomnografické studii trvající přes 3 týdny.

Dlouhodobější účinnost byla hodnocena v placebem kontrolované klinické studii. Po 26 týdnech léčby byl upravený průměrný rozdíl v celkovém skóre IRLS 13,7 bodu pro skupinu s pramipexolem a 11,1 bodu pro placebo skupinu se statisticky významným (p = 0,008) průměrným léčebným rozdílem -2,6. CGI-I podíly respondentů (více zlepšený, velice zlepšený) byly 50,3 % (80/159) pro placebo a 68,5 % (111/162) pro pramipexol (p = 0,001), což odpovídá počtu 6 pacientů potřebných léčit (NNT) (CI 95 %: 3,5; 13,4).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s pramipexolem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace se syndromem neklidných nohou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Klinická účinnost a bezpečnost u Tourettova syndromu

Účinnost pramipexolu (0,0625 - 0,5 mg/denně) u pediatrických pacientů ve věku 6-17 let s Tourettovým syndromem byla hodnocena v 6týdenní, dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii s flexibilním dávkováním. Celkem 63 pacientů bylo randomizováno (43 byl podáván pramipexol, 20 placebo). Primárním hodnocenou veličinou byla změna od výchozích hodnot skóre TTS (Total Tic Score) na škále Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Nebyl pozorován žádný rozdíl u pramipexolu ve srovnání s placebem ani pro primární hodnocenou veličinu ani pro sekundární hodnocené veličiny, včetně celkového skóre YGTSS, Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression (CGI-I) nebo Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Nežádoucí účinky vyskytující se nejméně u 5% pacientů ve skupině s pramipexolem a častěji ve skupině pacientů léčených pramipexolem než u

pacientů užívajících placebo byly: bolest hlavy (27,9%, placebo 25,0%), somnolence (7,0%, placebo 5,0%), nauzea (18,6%, placebo 10,0%), zvracení (11,6%, placebo 0,0%), bolest v horní části břicha (7,0%, placebo 5,0%), ortostatická hypotenze (9,3%, placebo 5,0%), myalgie (9,3%, placebo 5,0%), poruchy spánku (7,0%, placebo 0,0%), dušnost (7,0%, placebo 0,0%) a infekce horních cest dýchacích (7,0%, placebo 5,0%). Další významné nežádoucí účinky vedoucí k přerušení medikace ve studii u pacientů užívajících pramipexol byly stav zmatenosti, poruchy řeči a zhoršení stavu (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Pramipexol je po perorálním podání rychle a zcela absorbován. Absolutní biologická dostupnost je vyšší než 90 % a k maximální plazmatické koncentraci dochází během jedné až tří hodin. Současné podávání přípravku s jídlem neprokázalo snížení rozsahu vstřebání pramipexolu, avšak došlo ke snížení rychlosti jeho vstřebání. Pramipexol vykazuje lineární kinetiku a malé rozdíly hladiny pramipexolu v plazmě u různých pacientů.

Distribuce

U lidí je vazba pramipexolu na bílkoviny velmi nízká (< 20 %) a pramipexol má velký distribuční objem (400 l). U potkanů byly pozorovány vysoké koncentrace v mozkové tkáni (přibližně osmkrát vyšší než u plazmy).

Biotransformace

V lidském organismu dochází pouze k minimálnímu metabolismu pramipexolu.

Eliminace

Renální vylučování nepřeměněného pramipexolu představuje hlavní dráhu eliminace. Přibližně 90 % dávky s označením ¹⁴C se vylučuje ledvinami, zatímco méně než 2 % se vylučuje stolicí. Celková clearance pramipexolu je přibližně 500 ml/min a renální clearance činí přibližně 400 ml/min. Eliminace poločas (t_{1/2}) se pohybuje v rozmezí osmi hodin u mladých jedinců až dvanácti hodin u starších pacientů.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Studie zabývající se toxicitou spojenou s užíváním opakovaných dávek prokazují, že pramipexol využil funkčních účinků, a to hlavně účasti CNS a ženských reprodukčních orgánů, což pravděpodobně mělo za následek zvýšený farmakodynamický účinek pramipexolu.

Pokles diastolického a systolického tlaku a srdečního rytmu byl zaznamenán u morčat a sklon k hypotenznímu účinku bylo možné vidět u opic.

Možné účinky pramipexolu na funkci reprodukčních orgánů byly zkoumány u potkanů a králíků. Pramipexol neprokázal žádné teratogenní účinky u potkanů a králíků, ale v maternotoxických dávkách měl embryotoxický účinek u potkanů. V důsledku skupiny vybraných pokusných zvířat a nedostatečných parametrů, které byly zkoumány, nepříznivý vliv pramipexolu na těhotenství a mužskou plodnost nebyl zcela objasněn.

U potkanů bylo pozorováno zpoždění v sexuálním vývoji (tj. oddělení předkožky a otevření pochvy). Relevance pro člověka není známa.

Pramipexol neprokázal genotoxicitu. Během studií karcinogenicity došlo u samců potkanů k rozvoji hyperplazie Leydigových buněk a adenomů, což lze vysvětlit inhibičním účinkem pramipexolu na uvolňování prolaktinu. Toto zjištění není klinicky významné v souvislosti s muži. Stejná studie rovněž prokázala, že při dávkách 2 mg/kg (soli) a vyšších bylo užívání pramipexolu spojováno s retinální

degenerací u laboratorních (bílých) potkanů. Druhé zmiňované zjištění nebylo pozorováno u zbarvených potkanů, ani u dvouleté studie zkoumající karcinogenicitu u laboratorních (bílých) myší nebo jakýchkoli jiných zkoumaných druhů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Manitol (E421)
Kukuřičný škrob
Povidon K30 (E 1201)
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát (E470b)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Al/Al blistr

Velikost balení: 30, 100

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku <a pro zacházení s ním>

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Glepark 0,18 mg : 27/456/09-C

Glepark 0,7 mg : 27/458/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 10. 6. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 4. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

31. 8. 2024