

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIRAPEXIN 0,088 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Preparat MIRAPEXIN tabletki 0,088 mg zawiera 0,088 mg zasady pramipeksolu (w postaci 0,125 mg jednowodnego dwuchlorowodoru pramipeksolu).

Uwaga:

Dawki pramipeksolu, zgodnie z publikacjami w piśmiennictwie odnoszą się do postaci soli. Wobec tego, dawki będą podane do postaci zasady pramipeksolu i do postaci soli pramipeksolu (w nawiasach).

Wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Wszystkie tabletki są białe i mają wytłoczony kod.

Moc (mg soli)	Wygląd
0,125	płaska, okrągła, 6 mm średnicy, bez rowka dzielącego
0,25	płaska, owalna, 7,86 x 5,63 mm, rowek dzielący po obu stronach
0,5	płaska, owalna, 10,59 x 7,59 mm, rowek dzielący po obu stronach
1,0	płaska, okrągła, 9 mm średnicy, rowek dzielący po obu stronach
1,5	płaska, okrągła, 11 mm średnicy, rowek dzielący po obu stronach

Wszystkie tabletki można podzielić na pół (z wyjątkiem tabletek 0,088/0,125 mg).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

MIRAPEXIN jest wskazany w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).

MIRAPEXIN w postaci tabletek jest wskazany w objawowym leczeniu umiarkowanego do ciężkiego zespołu niespokojnych nóg w dawkach do 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Choroba Parkinsona

Tabletki należy przyjmować doustnie, połykać popijając wodą, tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez. Dawkę dobową podaje się w trzech równo podzielonych dawkach.

Leczenie początkowe:

Dawki powinny być stopniowo zwiększane co 5 - 7 dni, od dawki początkowej 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę. Dawkowanie należy zwiększać do osiągnięcia największej skuteczności leczenia pacjentom, u których nie przewiduje się wystąpienia objawów niepożądanych przekraczających próg tolerancji.

Schemat zwiększania dawkowania preparatu MIRAPEXIN				
Tydzień	Dawka (mg zasady)	Całkowita dawka dobową (mg zasady)	Dawka (mg soli)	Całkowita dawka dobową (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

Jeśli konieczne jest dalsze zwiększenie dawki dobowej, dawka powinna być zwiększana o 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę.

Należy jednak zaznaczyć, że ryzyko wystąpienia senności zwiększa się po dawkach większych niż 1,5 mg/dobę (patrz punkt 4.8).

Leczenie podtrzymujące:

Dawka indywidualna powinna mieścić się w przedziale od 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) do maksymalnie 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Podczas zwiększania dawki, w trzech głównych badaniach, skuteczność była obserwowana począwszy od dawki dobowej 1,1mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane z uwzględnieniem odpowiedzi klinicznej i występowania działań niepożądanych. W badaniach klinicznych około 5 % pacjentów otrzymywało preparat w dawkach mniejszych niż 1,1 mg (1,5 mg soli). W zaawansowanej chorobie Parkinsona dawki większe niż 1,1 mg (1,5 mg soli) na dobę mogą być odpowiednie dla pacjentów, u których zamierza się zmniejszyć dawki lewodopy. Zaleca się, aby dawka lewodopy była zmniejszana w czasie zwiększania dawki oraz leczenia podtrzymującego preparatem MIRAPEXIN, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta.

Przerwanie leczenia:

Nagłe przerwanie leczenia dopaminergicznego może doprowadzić do pojawienia się złośliwego zespołu neuroleptycznego. Dlatego też dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę aż do zmniejszenia dawki dobowej do 0,54 mg zasady (0,75 mg soli). Od tego momentu dawkę należy zmniejszać o 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek:

Wydalanie pramipeksolu jest zależne od czynności nerek. Zaleca się następujący schemat dawkowania w celu rozpoczęcia leczenia:

Pacjenci z klirensiem kreatyniny większym niż 50 ml/min nie wymagają zmniejszenia dawki dobowej.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min, początkowa dawka dobową preparatu MIRAPEXIN powinna być podawana w dwóch podzielonych dawkach, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) dwa razy na dobę (0,176 mg zasady/0,25 mg soli na dobę).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 20 ml/min, dawka dobową preparatu MIRAPEXIN powinna być podawana w pojedynczej dawce, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) na dobę.

Jeśli czynność nerek ulega pogorszeniu w czasie leczenia podtrzymującego, należy zmniejszyć dawkę dobową preparatu MIRAPEXIN o taki sam procent, o jaki zmniejszył się klirens kreatyniny, tzn. jeśli klirens kreatyniny zmniejsza się o 30%, to należy zmniejszyć dawkę dobową preparatu MIRAPEXIN o 30%. Dawka dobową może być podawana w dwóch dawkach podzielonych, jeśli wartość klirensu

kreatyniny wynosi pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min oraz w pojedynczej dawce, jeśli wartość klirensu kreatyniny jest mniejsza niż 20 ml/min.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby

Prawdopodobnie nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby, ponieważ około 90% wchłoniętej substancji czynnej wydalana jest przez nerki. Jednakże potencjalny wpływ niewydolności wątroby na farmakokinetykę preparatu MIRAPEXIN nie został zbadany.

Zespół niespokojnych nóg

Tabletki należy przyjmować doustnie, połączyć popijając wodą. MIRAPEXIN można przyjmować wraz z posiłkami lub niezależnie od nich.

Zalecana początkowa dawka preparatu MIRAPEXIN wynosi 0.088 mg substancji podstawowej (0.125 mg soli) raz dziennie 2-3 godziny przed udaniem się na spoczynek. U pacjentów, którzy wymagają dodatkowego złagodzenia objawów, dawkę można zwiększyć co 4-7 dni, maksymalnie do 0.54 mg substancji podstawowej (0.75 mg soli) dziennie (zgodnie z poniższą tabelą).

Schemat podawania leku MIRAPEXIN		
Stopniowe dostosowanie dawki	Raz dziennie Dawka wieczorna (mg substancji podstawowej)	Raz dziennie Dawka wieczorna (mg soli)
1	0.088	0.125
2*	0.18	0.25
3*	0.35	0.50
4*	0.54	0.75
* jeżeli zachodzi potrzeba		

Długotrwała skuteczność preparatu MIRAPEXIN w leczeniu zespołu niespokojnych nóg nie została zbadana wystarczająco dokładnie, po 3 miesiącach leczenia należy ocenić odpowiedź i rozważyć konieczność dalszego leczenia. Jeżeli leczenie przerwano na dłużej niż kilka dni należy ponownie rozpocząć leczenie przy zastosowaniu wyżej przedstawionego dawkowania.

Zakończenie leczenia

Ponieważ dzienna dawka w leczeniu zespołu niespokojnych nóg nie przekracza 0.54 mg substancji podstawowej (0.75 mg soli), MIRAPEXIN można odstawić bez stopniowego zmniejszania dawki. Nie można wykluczyć nawrotu (nasilenia objawów po nagłym przerwaniu leczenia).

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Eliminacja pramipeksolu (pramipexole) zależy od funkcjonowania nerek. U pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 20 ml/min zmniejszenie dawki nie jest konieczne.

Nie ma danych dotyczących stosowania preparatu MIRAPEXIN u pacjentów hemodializowanych lub pacjentów z ciężką niewydolnością nerek.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby

Nie ma potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby, ponieważ wchłonięta substancja czynna jest w około 90 % wydalana przez nerki.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosowanie preparatu MIRAPEXIN nie jest zalecane u dzieci i młodzieży poniżej 18 r.ż.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z chorobą Parkinsona z zaburzoną czynnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki preparatu MIRAPEXIN zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

Omamy

Omamy są znanym objawem, który może wystąpić podczas leczenia agonistami dopaminy i lewodopą. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia omamów (głównie wzrokowych).

Dyskineza

W zaawansowanej chorobie Parkinsona, w leczeniu skojarzonym z lewodopą, mogą wystąpić dyskinezy w czasie początkowego zwiększania dawki preparatu MIRAPEXIN. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe zasypianie i senność

Podczas terapii preparatem MIRAPEXIN obserwowano senność i epizody nagłego zasypiania, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Rzadko obserwowano epizody nagłego zasypiania w czasie aktywności dziennej, w niektórych przypadkach nieuświadomione i bez objawów ostrzegawczych. Pacjentów należy o tym poinformować i przestrzec, aby zachowywali czujność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn w czasie leczenia preparatem MIRAPEXIN. Pacjenci, u których wystąpiła senność i(lub) epizody nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Ponadto, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia pramipeksolem. Ze względu na możliwe działanie addycyjne, należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki uspokajające lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem (patrz punkt 4.7 i punkt 4.8).

Zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne

U pacjentów otrzymujących agonistów dopaminy, w tym lek MIRAPEXIN, w leczeniu choroby Parkinsona obserwowano patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido oraz wzrost popędu płciowego. Pacjenci i ich opiekunowie powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zmian zachowania, polegających na zaburzeniach kontroli impulsów oraz zachowaniach kompulsywnych, takich jak niepohamowany apetyt oraz kompulsywne zakupy. Należy wziąć pod uwagę redukcję/stopniowe zmniejszanie dawki.

Pacjenci z zaburzeniami psychiatrycznymi

Pacjenci z zaburzeniami psychiatrycznymi mogą być leczeni agonistami dopaminy wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpсихотycznych z pramipeksolem (patrz punkt 4.5).

Kontrola okulistyczna

Zalecana jest kontrola okulistyczna w regularnych odstępach czasu lub jeśli występują zaburzenia widzenia.

Ciężkie choroby układu krążenia

W przypadku poważnej choroby sercowo-naczyniowej należy zachować ostrożność. Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, szczególnie na początku leczenia, ze względu na związane z leczeniem dopaminergicznym ryzyko występowania hipotonii ortostatycznej.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Informowano o objawach wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny w przypadku nagłego przerwania leczenia dopaminergicznego (patrz punkt 4.2).

Nasilenie objawów zespołu niespokojnych nóg

Przypadki opisane w fachowej literaturze sugerują, że stosowanie preparatów dopaminergicznych w leczeniu zespołu niespokojnych nóg może spowodować zwiększenie zaburzeń polegające na

wcześniejszym występowaniu objawów wieczorem (lub nawet po południu), zwiększeniu ich intensywności oraz występowaniu objawów także w obrębie innych kończyn. Kontrolowane badania oceniające skuteczność preparatu MIRAPEXIN w leczeniu pacjentów z zespołem niespokojnych nóg na ogół nie trwały wystarczająco długo, aby dokładnie uchwycić zjawisko nasilenia objawów. W badaniach tych nie ustalono częstotliwości zwiększenia objawów przy dłuższym stosowaniu preparatu MIRAPEXIN oraz leczenia, które należy wtedy zastosować.

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Wiązanie z białkami osocza

Pramipeksol u ludzi w bardzo małym stopniu wiąże się z białkami osocza krwi (< 20 %), oraz w niewielkim stopniu ulega biotransformacji. Dlatego też, wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ preparaty przeciwocholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z preparatami przeciwocholinergicznymi nie były badane. Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych z selegiliną i lewodopą.

Leki hamujące/konkurencyjne w aktywnej eliminacji nerkowej

Cymetydyna zmniejsza klirens nerkowy pramipeksolu o około 34%, prawdopodobnie poprzez hamowanie wydzielniczego systemu transportu kationów w kanalikach nerkowych. W związku z tym, preparaty, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalone tą drogą, takie jak cymetydyna i amantadyna, mogą wzajemnie oddziaływać z pramipeksolem, powodując zmniejszenie klirensu jednego lub obu leków. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu w przypadku, gdy podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania preparatu MIRAPEXIN w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych leków przeciw parkinsonizmowi były utrzymywane na stałym poziomie, przy jednoczesnym zwiększaniu dawki preparatu MIRAPEXIN.

Ze względu na możliwe działanie addycyjne należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem.

Produkty lecznicze o działaniu przeciwpyschotycznym

Należy unikać jednoczesnego podawania preparatów przeciwpyschotycznych z pramipeksolem (patrz punkt 4.4), np. jeśli spodziewane jest działanie antagonistyczne.

4.6 Ciąża i laktacja

Wpływ na ciążę i laktację u człowieka nie był badany. Pramipeksol nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików, działał jednak embriotoksycznie u szczurów w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Preparatu MIRAPEXIN nie należy stosować w okresie ciąży o ile nie jest zdecydowanie konieczny, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Ponieważ leczenie preparatem MIRAPEXIN hamuje wydzielanie prolaktyny u kobiet, można spodziewać się zahamowania laktacji.

Nie badano czy preparat MIRAPEXIN jest wydzielany z mlekiem kobiecym. U szczurów po podaniu substancji czynnej znakowanej izotopem, radioaktywność była większa w mleku niż w osoczu.

Ze względu na brak danych dotyczących ludzi, preparatu MIRAPEXIN nie należy stosować w okresie karmienia piersią. W przypadku jeżeli jego stosowanie jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

MIRAPEXIN może w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Mogą wystąpić omamy oraz senność.

Pacjenci leczeni preparatem MIRAPEXIN, u których stwierdzono występowanie senności i (lub) przypadków nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i wykonywania czynności, w których stan zmniejszonej uwagi może narazić ich lub inne osoby na ryzyko obrażeń lub śmierci (np. podczas obsługiwanie maszyn), dopóki takie nawracające epizody i senność nie ustąpią (patrz również punkt 4.4, 4.5 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Oczekiwane działania niepożądane

W przypadku stosowania preparatu MIRAPEXIN oczekiwane są następujące działania niepożądane: koszmary senne, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepożądany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uzależnienie od hazardu: stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości: niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała.

Na podstawie analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, obejmujących łącznie 1923 pacjentów otrzymujących MIRAPEXIN i 1354 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane zgłaszano często w obu grupach. Wśród pacjentów otrzymujących MIRAPEXIN i placebo co najmniej jedno działanie niepożądane zgłaszało odpowiednio 63% i 52% pacjentów.

Tabele 1 oraz 2 przedstawiają częstość występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo w przypadku choroby Parkinsona oraz zespołu niespokojnych nóg. Działania niepożądane leku przedstawione w tych tabelach wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych preparatem MIRAPEXIN i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących MIRAPEXIN niż u pacjentów przyjmujących placebo, lub w przypadku, gdy zdarzenie to uznane zostało za klinicznie istotne. Jednakże większość najczęstszych działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana, zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała nawet, gdy kontynuowano leczenie.

W ramach klasyfikacji układów narządowych, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), według poniższej skali: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); bardzo rzadko ($< 1/10,000$); nieznane (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

Choroba Parkinsona, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożadanymi leku u pacjentów z chorobą Parkinsona, występującymi częściej w grupie otrzymującej MIRAPEXIN niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, halucynacje, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg/dobę (patrz punkt 4.2.1). Częściej występującymi działaniami niepożadanymi leku w przypadku skojarzonego podawania z lewodopą były dyskinezy. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Tabela 1: Choroba Parkinsona

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia psychiczne	
Często	koszmary senne, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, halucynacje, bezsenność, niepokój ruchowy
Niezbyt często	kompulsywne zakupy, urojenia, zwiększone libido, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu
Nieznane	niepohamowany apetyt, żarłoczność
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	amnezja, ból głowy
Niezbyt często	hiperkineza, epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

Zespół niespokojnych nóg, najczęściej występujące działania niepożądane

ajczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi leku u pacjentów z Zespołem niespokojnych nóg przyjmujących preparat MIRAPXEIN były nudności, ból głowy i zmęczenie. Nudności i zmęczenie obserwowano częściej u kobiet stosujących MIRAPEXIN (odpowiednio 20,8% i 10,5%) niż u mężczyzn (odpowiednio 6,7% i 7,3%).

Tabela 2: Zespół niespokojnych nóg

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Nieznane	zapalenie płuc
Zaburzenia psychiczne	
Często	koszmary senne, bezsenność
Niezbyt często	splątanie, halucynacje, zaburzenia libido, niepokój ruchowy
Nieznane	objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, hiperseksualność oraz patologiczne uzależnienie od hazardu; urojenia, żarłoczność, paranoja
Zaburzenia układu nerwowego	
Często	zawroty głowy, ból głowy, senność
Niezbyt często	epizody nagłego zasypiania, omdlenia
Nieznane	amnezja, dyskineza, hiperkineza

Zaburzenia oka	
Niezbyt często	zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia naczyniowe	
Niezbyt często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie
Niezbyt często	obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała

Senność

Preparat MIRAPEXIN związany jest z sennością (8,6%) i czasem z nadmierną sennością dzienną oraz epizodami nagłego zasypiania (0,1%). Patrz również punkt 4.4.

Zaburzenia libido

Preparat MIRAPEXIN może być związany z zaburzeniami popędu (wzrost (0,1%) lub spadek (0,4%)).

Zaburzenia kontroli impulsów oraz zaburzenia kompulsywne

Pacjenci otrzymujący preparaty agonistów dopaminy przy leczeniu choroby Parkinsona, w tym preparat MIRAPEXIN, szczególnie w dużych dawkach, wykazywali objawy patologicznego uzależnienia od hazardu, zwiększone libido i wzrost popędu płciowego, zazwyczaj mijające po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Patrz również punkt 4.4.

W przekrojowym retrospektywnym przesiewowym badaniu porównawczym przypadków, obejmującym 3090 pacjentów z chorobą Parkinsona, u 13,6% wszystkich pacjentów przyjmujących leki dopaminergiczne oraz inne niż dopaminergiczne występowały objawy zaburzenia kontroli impulsów w ciągu ostatnich sześciu miesięcy. Obserwowane objawy obejmowały patologiczne uzależnienie od hazardu, kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt oraz kompulsywne zachowania seksualne (hiperseksualność). Potencjalne niezależne czynniki ryzyka zaburzeń kontroli impulsów obejmowały stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek leków dopaminergicznych, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan wolny oraz spontanicznie zgłaszane uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ciężkiego przedawkowania. Spodziewane zdarzenia niepożądane mogą być związane z profilem farmakodynamicznym agonisty dopaminy i obejmować nudności, wymioty, hiperkinezy, omamy, pobudzenie i niedociśnienie tętnicze. Nie ma ustalonego antidotum w przypadku przedawkowania agonisty dopaminy. Jeśli występują objawy pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego, może być wskazany środek neuroleptyczny. Postępowanie po przedawkowaniu może wymagać ogólnego leczenia objawowego włącznie z płukaniem żołądka, dożylnym podaniem płynów, podanie węgla aktywowanego i monitorowaniem elektrokardiograficznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC05

Pramipeksol jest agonistą dopaminy, wiążącym się wysoce selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D2, spośród których ma największe powinowactwo do receptorów D₃ wykazując pełną istotną aktywność.

Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prążkowym. Badania na zwierzętach wykazały, że pramipeksol hamuje syntezę, uwalnianie i przemianę dopaminy.

Mechanizm działania pramipeksolu w leczeniu zespołu niespokojnych nóg jest nieznany. Dowody neurofarmakologiczne wskazują na istotną rolę układu dopaminergicznego.

W badaniach u ludzi (przeprowadzonych z udziałem ochotników) obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny.

Badania kliniczne dotyczące leczenia choroby Parkinsona

U pacjentów preparat MIRAPEXIN łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe idiopatycznej choroby Parkinsona.

Kontrolowane badania kliniczne objęły około 2100 pacjentów w fazach I – IV Hoehna i Yahra. Poza tym, około 900 pacjentów, którzy byli w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i cierpiących na powikłania ruchowe.

We wczesnym i zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, skuteczność preparatu MIRAPEXIN w kontrolowanych badaniach klinicznych utrzymywała się przez około sześć miesięcy. W otwartych badaniach podtrzymujących, trwających przez ponad trzy lata, nie obserwowano oznak zmniejszenia skuteczności. W kontrolowanym badaniu klinicznym z podwójną ślepą próbą, trwającym 2 lata, początkowe leczenie pramipeksolem znacząco opóźniło wystąpienie powikłań ruchowych oraz zmniejszyło częstość ich występowania w porównaniu z początkowym leczeniem lewodopą. To opóźnienie wystąpienia powikłań ruchowych po zastosowaniu pramipeksolu, powinno być porównywane w stosunku do stopnia poprawy funkcji motorycznych po stosowaniu w leczeniu początkowym lewodopy (mierzonej jako średnią zmianę punktacji w skali UPDRS). Ogólnie, częstość występowania omamów i senności jest większa w fazie zwiększania dawki w grupie przyjmującej pramipeksol. Nie było jednak znaczącej różnicy w fazie podtrzymującej. Te fakty należy wziąć pod uwagę podczas rozpoczynania leczenia pramipeksolem u pacjentów z chorobą Parkinsona.

Badania kliniczne dotyczące leczenia zespołu niespokojnych nóg

Skuteczność stosowania preparatu MIRAPEXIN oceniono w czterech kontrolowanych badaniach klinicznych z użyciem placebo obejmujących około 1000 pacjentów, u których zespół niespokojnych nóg występował w postaci od umiarkowanej do bardzo ciężkiej postaci idiopatycznej. Skuteczność leku stwierdzono w kontrolowanych badaniach obejmujących pacjentów leczonych przez okres do 12 tygodni. Utrzymywanie się skutków nie zostało zbadane wystarczająco dokładnie.

Średnie zmiany w porównaniu z wartością początkową współczynników skal IRLS (International Restless Legs Scale) oraz CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) stanowiły zasadniczy sposób pomiaru skuteczności. Dla obu pierwszorzędowych punktów końcowych zaobserwowano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami o różnej dawce pramipeksolu: 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg w porównaniu z placebo. Po 12 tygodniach leczenia wynik na skali IRLS uległ poprawie od 23,5 do 14,1 punktów dla placebo oraz od 23,4 do 9,4 punktów dla pramipeksolu (wszystkie dawki). Średnia poprawiona dla różnicy wyniosła -4,3 punktu (95% przedział ufności -6,4; -2,1 punktu; p-wartość <0,0001). Współczynniki pacjentów na skali CGI-I (poprawa, znaczna poprawa) dla placebo i pramipeksolu wyniosły odpowiednio 51,2% oraz 72,0% (różnica 20%, 95% przedział ufności 8,1%; 31,8%; p<0,0005). Skuteczność zaobserwowano po pierwszym tygodniu leczenia przy zastosowaniu 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) na dobę.

W badaniu z zastosowaniem polisomnografii kontrolowanym placebo zauważono, że po trzech tygodniach stosowania preparatu MIRAPEXIN istotnie zmniejszyła się ilość okresowych ruchów kończyn podczas snu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pramipeksol jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna jest większa niż 90%, a maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje pomiędzy 1. a 3. godziną. Podawanie razem z pokarmem nie zmniejsza wchłaniania pramipeksolu, ale szybkość jego wchłaniania jest mniejsza. Pramipeksol wykazuje kinetykę liniową i niewielkie różnice osobnicze stężeń w osoczu u poszczególnych pacjentów.

U ludzi, stopień wiązania pramipeksolu z białkami osocza jest bardzo mały (< 20%), a objętość dystrybucji jest duża (400 l). U szczurów obserwowano duże stężenie w tkance mózgowej (około ośmiokrotnie większe w porównaniu do osocza krwi).

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Nie zmieniony pramipeksol wydalany jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C^{14} jest wydalane przez nerki, podczas gdy z kałem, mniej niż 2 %. Całkowity klirens pramipeksolu wynosi około 500 ml/min, a klirens nerkowy wynosi około 400 ml/min. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) zmienia się od 8 godzin u osób młodych do 12 godzin u osób w wieku podeszłym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały, że pramipeksol wywiera działanie czynnościowe, głównie dotyczące ośrodkowego układu nerwowego i żeńskiego układu rozrodczego, co prawdopodobnie wynika z nadmiernego działania farmakodynamicznego pramipeksolu.

Zaobserwowano obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego krwi oraz zmniejszenie częstości akcji serca u świnek miniaturowych, a u małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogenicznie u szczurów i królików, ale był embriotoksyczny u szczurów po zastosowaniu dawek toksycznych u matek. Ze względu na dobór gatunków zwierząt i ograniczoną liczbę badanych parametrów, szkodliwy wpływ pramipeksolu na ciążę oraz na płodność u samców nie został w pełni wyjaśniony.

Pramipeksol nie wykazywał działania genotoksycznego. W badaniach rakotwórczości u samców szczurów wystąpiły gruczolaki i rozrost komórek Leydiga, co można wyjaśnić hamującym działaniem pramipeksolu na wydzielanie prolaktyny. To zjawisko nie ma klinicznego znaczenia dla ludzi. To samo badanie wykazało, że dawki pramipeksolu 2 mg/kg (soli) i większe wiązały się z degeneracją siatkówki u szczurów albinosów. Nie obserwowano tego działania u szczurów zabarwionych, ani w czasie trwającego dwa lata badania nad rakotwórczością u myszy albinosów, ani u innych badanych gatunków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol,
Skrobia kukurydziana,
Bezwodna krzemionka koloidalna,
Powidon K 25,
Stearynian magnezu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

10 tabletek w aluminiowym blistrze

Pudełko zawierające 3 lub 10 blistrów (30 lub 100 tabletek)

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH

D-55216 Ingelheim am Rhein

Niemcy

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/051/001-002

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 luty 1998

Data przedłużenia pozwolenia: 17 września 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO