

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSLUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Calmolan 0,26 mg comprimate cu eliberare prelungită
Calmolan 0,52 mg comprimate cu eliberare prelungită
Calmolan 2,1 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Calmolan 0,26 mg comprimate cu eliberare prelungită
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,375 mg, echivalent cu pramipexol 0,26 mg.

Calmolan 0,52 mg comprimate cu eliberare prelungită
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 0,75 mg, echivalent cu pramipexol 0,52 mg.

Calmolan 2,1 mg comprimate cu eliberare prelungită
Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține diclorhidrat de pramipexol monohidrat 3 mg, echivalent cu pramipexol 2,1 mg.

Notă:

Dozele de pramipexol menționate în literatura de specialitate se referă la sarea de pramipexol. De aceea, dozele vor fi exprimate atât ca pramipexol bază liberă, cât și ca sare (între paranteze). Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită.

Calmolan 0,26 mg comprimate cu eliberare prelungită
Comprimate cu diametrul de 9 mm, de culoare albă sau aproape albă, cilindrice, plane, cu marginile teșite, marcate cu 026 pe una dintre fețe.

Calmolan 0,52 mg comprimate cu eliberare prelungită
Comprimate cu diametrul de 10 mm, de culoare albă sau aproape albă, cilindrice, biconvexe, marcate cu 052 pe una dintre fețe.

Calmolan 2,1 mg comprimate cu eliberare prelungită
Comprimate cu diametrul de 10 mm, de culoare albă sau aproape albă, cilindrice, biconvexe, marcate cu 210 pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Calmolan comprimate cu eliberare prelungită este o formă farmaceutică de pramipexol care se administrează oral într-o singură priză.

Inițierea tratamentului

Dozele trebuie crescute treptat, pornind de la o doză zilnică inițială de 0,26 mg bază (0,375 mg sare), care se crește apoi la intervale de 5–7 zile. Dacă nu apar reacții de intoleranță, doza se crește treptat până se obține efectul terapeutic maxim.

Schema de creștere a dozelor de Calmolan		
Săptămâna	Doza zilnică totală (mg bază)	Doza zilnică totală (mg sare)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Dacă doza trebuie mărită în continuare, doza zilnică trebuie crescută cu 0,52 mg bază (0,75 mg sare) pe săptămână, până la doza maximă de 3,15 mg bază (4,5 mg sare) pe zi.

Totuși trebuie menționat că incidența somnolenței crește la doze mai mari de 1,05 mg bază (1,5 mg sare) pe zi (vezi pct. 4.8).

Pacienții care sunt deja pe tratament cu pramipexol comprimate pot fi comutați peste noapte pe tratamentul cu Calmolan comprimate cu eliberare prelungită, menținându-se aceeași doză zilnică. După schimbarea tratamentului, doza poate fi ajustată în funcție de răspunsul terapeutic al pacientului (vezi pct. 5.1).

Tratamentul de întreținere

Doza zilnică individuală de pramipexol trebuie să fie cuprinsă între 0,26 mg bază (0,375 mg sare) și maxim 3,15 mg bază (4,5 mg sare). În cadrul studiilor pivot care au urmărit creșterea dozelor, eficacitatea tratamentului a fost observată începând cu doza zilnică de 1,05 mg bază (1,5 mg sare) pe zi. Ajustări ulterioare ale dozajului trebuie făcute în funcție de răspunsul clinic și incidența reacțiilor adverse. În cadrul studiilor clinice, aproximativ 5% din pacienți au fost tratați cu doze mai mici de 1,05 mg bază (1,5 mg sare). În stadiile avansate ale bolii Parkinson, doze de pramipexol mai mari de 1,05 mg bază (1,5 mg sare) pe zi pot fi utile pacienților pentru care se intenționează reducerea dozei de levodopa. Se recomandă ca dozele de levodopa să fie reduse atât pe durata creșterii dozei, cât și a tratamentului de întreținere cu pramipexol, în funcție de răspunsul clinic al fiecărui pacient (vezi pct. 4.5).

Doză omisă

Atunci când se omite administrarea unei doze, Calmolan comprimate cu eliberare prelungită trebuie administrat în cel mult 12 ore după orarul obișnuit de administrare. După 12 ore, doza omisă nu mai trebuie administrată, următoarea doză urmând a se administra în ziua următoare, conform programului obișnuit de administrare.

Întreruperea tratamentului

Întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente dopaminergice poate duce la apariția sindromului neuroleptic malign. De aceea, tratamentul cu pramipexol trebuie redus în mod treptat, cu câte 0,52 mg bază (0,75 mg sare) pe zi, până când doza zilnică ajunge la 0,52 mg bază (0,75 mg sare). Apoi, doza trebuie redusă cu câte 0,26 mg bază (0,375 mg sare) pe zi (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală

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

Pacienții cu clearance al creatininei peste 50 ml/min nu necesită scăderea dozei zilnice sau a frecvenței administrării.

La pacienții cu clearance al creatininei între 30 și 50 ml/min, doza zilnică inițială de pramipexol trebuie să fie de 0,26 mg o dată la două zile. După o săptămână, înainte de creșterea dozei la doza zilnică obișnuită trebuie evaluate cu grijă răspunsul clinic și tolerabilitatea pacientului. Dacă creșterea dozei este necesară în continuare, dozele trebuie crescute cu 0,26 mg pramipexol la interval de o săptămână, până la doza maximă de 1,57 mg pramipexol bază (2,25 mg sare) pe zi.

Calmolan comprimate cu eliberare prelungită nu este recomandat pacienților cu clearance al creatininei sub 30 ml/min, deoarece nu sunt disponibile date pentru această grupă de pacienți. În acest caz trebuie avut în vedere tratamentul cu comprimate.

Dacă funcția renală se alterează pe parcursul tratamentului de întreținere, se aplică recomandările de mai sus.

Insuficiență hepatică

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

Copii și adolescenți

La copiii și adolescenții cu vârsta mai mică de 18 ani, siguranța și eficacitatea tratamentului cu pramipexol nu au fost stabilite. Utilizarea de pramipexol pentru indicația terapeutică - boala Parkinson la copii și adolescenți nu este relevantă.

Mod de administrare

Comprimatele se administrează oral, înghițite cu apă și nu trebuie mestecate, divizate sau zdrobite. Comprimatele pot fi luate cu sau fără alimente și trebuie administrate în fiecare zi cam la aceeași oră.

4.3 Contraindicații

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Halucinații

Halucinațiile sunt cunoscute ca reacție adversă a tratamentului cu agonști dopaminici și levodopa. Pacienții trebuie informați despre posibilitatea apariției halucinațiilor (mai ales vizuale).

Diskinezie

În stadiile avansate ale bolii Parkinson, în timpul creșterii inițiale a dozei de pramipexol administrat în asociere cu levodopa poate să apară diskinezie. În această situație, doza de levodopa trebuie scăzută.

Distonie

În urma inițierii tratamentului cu pramipexol sau a creșterii treptate a dozei, la pacienții cu boala Parkinson s-a raportat ocazional distonie axială, inclusiv antecolis, camptocormie și pleurotonus (sindrom Pisa). Cu toate că distonia poate fi un simptom al bolii Parkinson, la acești pacienți simptomele s-au îmbunătățit după reducerea dozei sau după oprirea tratamentului cu pramipexol. În

cazul apariției distoniei, trebuie să se reevalueze schema terapeutică cu medicamente dopaminergice și să se ia în considerare ajustarea dozei de pramipexol.

Stare de somnolență și episoade de somn cu instalare bruscă

Tratamentul cu pramipexol a fost asociat cu apariția stării de somnolență și a episoadelor de somn cu instalare bruscă, mai ales la pacienții cu boală Parkinson. Instalarea bruscă a somnului în timpul activităților zilnice, în unele cazuri fără a fi conștient sau fără semne de avertizare, a fost raportată mai puțin frecvent. Pacienții trebuie informați asupra acestui aspect și avertizați să manifeste prudență atunci când conduc vehicule sau lucrează cu utilaje în timpul tratamentului cu pramipexol. Pacienții care au prezentat somnolență și/sau episoade de somn cu instalare bruscă trebuie să renunțe la conducerea vehiculelor sau folosirea de utilaje. În plus, trebuie avută în vedere scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. Datorită posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență în cazul în care pacienții sunt tratați concomitent cu alte medicamente sedative sau consumă băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu pramipexol (vezi pct. 4.5, 4.7 și 4.8).

Tulburări ale controlului impulsurilor

Pacienții trebuie monitorizați în mod regulat pentru dezvoltarea tulburărilor de control al impulsurilor. Pacienții și aparținătorii acestora trebuie avertizați că simptomele comportamentale ale tulburărilor de control al impulsurilor, incluzând dependența patologică de jocurile de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitatea, bulimia și oniomania pot apărea la pacienții tratați cu agoniști dopaminici, cum este și pramipexol. Trebuie luată în considerare scăderea dozei/întreruperea tratamentului prin scăderea treptată a dozei dacă se dezvoltă astfel de simptome.

Episoade maniacale și delir

Pacienții trebuie monitorizați regulat pentru a observa instalarea episoadelor maniacale și a delirului. Pacienții și persoanele care îi au în îngrijire trebuie să fie conștienți că pacienții tratați cu pramipexol pot manifesta episoade maniacale și delir. Trebuie luată în considerare micșorarea dozei / întreruperea tratamentului prin reducerea progresivă a dozei dacă se instalează astfel de simptome.

Tulburări psihotice

Pacienții cu tulburări psihotice trebuie tratați cu agoniști dopaminici numai dacă beneficiile potențiale sunt mai mari decât riscurile. Trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente antipsihotice și pramipexol (vezi pct. 4.5).

Monitorizare oftalmologică

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

Afecțiuni cardiovasculare severe

În cazul asocierii afecțiunilor cardiovasculare severe, se recomandă prudență. Datorită riscului general de hipotensiune arterială ortostatică asociat terapiei dopaminergice, se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, mai ales la inițierea tratamentului.

Sindrom neuroleptic malign

Simptome caracteristice sindromului neuroleptic malign au fost raportate în asociere cu întreruperea bruscă a tratamentului cu medicamente dopaminergice (vezi pct. 4.2).

Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei

Pentru a opri tratamentul la pacienții cu boală Parkinson, doza de pramipexol trebuie redusă treptat (vezi pct. 4.2.). Pot apărea reacții adverse non-motorii la reducerea treptată sau oprirea administrării agoniștilor dopaminei, incluzând pramipexolul. Simptomele includ apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere, care poate fi severă. Pacienții trebuie informați cu privire la acest lucru înainte de reducerea treptată a dozei de agonist al dopaminei și trebuie monitorizați regulat după aceea. În cazul unor simptome persistente, poate fi necesară creșterea temporară a dozei de pramipexol (vezi pct. 4.8).

Reziduuri în materii fecale

Unii pacienți au raportat apariția de reziduuri în materiile fecale, care par a fi Calmolan comprimate cu eliberare prelungită intacte. Dacă pacienții raportează un astfel de eveniment, medicul trebuie să reevalueze răspunsul pacientului la tratament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Legarea de proteinele plasmatic

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

Inhibitori/ competitori ai căii active de eliminare renală

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

Asocierea cu levodopa

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

Din cauza posibilelor efecte aditive, se recomandă prudență în cazul în care pacienții sunt tratați cu alte medicamente sedative sau consumă băuturi alcoolice în timpul tratamentului cu pramipexol (vezi pct. 4.4, 4.7 și 4.8).

Medicamente antipsihotice

Trebuie evitată administrarea concomitentă de medicamente antipsihotice și pramipexol (vezi pct. 4.4), de exemplu dacă sunt de așteptat efecte antagoniste.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Efectul asupra sarcinii și alăptării nu a fost investigat la om. Pramipexolul nu a demonstrat potențial teratogen la șobolani și iepuri, dar s-a dovedit embriotoxic la șobolan în doze materno-toxice (vezi pct. 5.3).

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

Alăptarea

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

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

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii privind efectele asupra fertilității la om. Studiile la animale arată că pramipexolul afectează ciclurile estrale și scade fertilitatea la femele, cum este de așteptat de la un

agonist dopaminic. Totuși, aceste studii nu au arătat efecte dăunătoare directe sau indirecte privind fertilitatea la masculi.

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

Pramipexolul are o influență majoră asupra abilității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pot să apară halucinații și somnolență.

Pacienții aflați în tratament cu pramipexol și care prezintă somnolență și/ sau episoade de somn cu instalare bruscă trebuie sfătuiți să nu conducă vehicule și să nu desfășoare activități (de exemplu, folosirea de utilaje) în care afectarea atenției ar putea să-i pună pe ei sau persoanele din jur în pericol de accidente grave sau letale, până când aceste episoade recurente și somnolența nu dispar (vezi și pct. 4.4, 4.5 și 4.8).

4.8 Reacții adverse

Din analizarea datelor obținute din studiile clinice placebo controlate, cuprinzând un număr de 1778 pacienți tratați cu pramipexol și 1297 pacienți cărora li s-a administrat placebo, au fost raportate frecvent reacții adverse pentru ambele grupuri. 67% dintre pacienții cărora li s-a administrat pramipexol și 54% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au raportat cel puțin o reacție adversă.

Majoritatea reacțiilor adverse la medicament apar de obicei la începutul tratamentului și cele mai multe au tendința de a dispărea chiar în cazul continuării tratamentului.

În cadrul clasificării pe aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse au fost listate în funcție de frecvență (numărul de pacienți care pot manifesta reacția), utilizând următoarele categorii: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele existente).

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

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Reacție adversă
Infecții și infestări	
Mai puțin frecvente	pneumonie
Tulburări endocrine	
Mai puțin frecvente	secreție necorespunzătoare de hormon antidiuretic ¹
Tulburări psihice	
Frecvente	vise neobișnuite, tulburări comportamentale legate de controlul impulsurilor și obsesiilor, stare de confuzie, halucinații, insomnie
Mai puțin frecvente	creștere necontrolată a apetitului alimentar ¹ , oniomanie, delir, hiperfagie ¹ , hipersexualitate, tulburări ale libidoului, paranoia, dependență patologică de

	jocuri de noroc, neliniște, delir
Rare	episoade maniacale
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente	amețeli, diskinezie, somnolență
Frecvente	cefalee
Mai puțin frecvente	amnezie, hiperkinezie, episoade de somn cu instalare bruscă, sincopă
Tulburări vizuale	
Frecvente	tulburări vizuale, inclusiv diplopie, vedere încețoșată și acuitate vizuală redusă
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente	insuficiență cardiacă ¹
Tulburări vasculare	
Frecvente	hipotensiune arterială
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	dispnee, singultus
Tulburări gastrointestinale	
Foarte frecvente	greață
Frecvente	constipație, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente	reacții de hipersensibilitate, prurit, erupții cutanate tranzitorii
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Frecvente	oboseală, edeme periferice
Cu frecvență necunoscută	Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei, incluzând apatie, anxietate, depresie, oboseală, transpirații și durere
Investigații diagnostice	
Frecvente	scăderea greutateii, inclusiv scăderea apetitului alimentar
Mai puțin frecvente	creșterea greutateii

¹Această reacție adversă a fost observată în cadrul experienței ulterioare punerii pe piață. Cu o certitudine de 95 %, categoria de frecvență nu este mai mare decât mai puțin frecvente, dar ar putea fi mai mică.

O estimare precisă a frecvenței nu este posibilă deoarece reacția adversă nu a fost raportată în baza de date a studiului clinic în care au fost înrolați 2762 pacienți cu boală Parkinson tratați cu pramipexol.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Somnolență

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

Tulburări ale libidoului

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

Tulburări legate de controlul impulsurilor

Dependența patologică de jocuri de noroc, creșterea libidoului, hipersexualitate, obsesia cheltuielilor sau cumpărăturilor, excesele alimentare și creșterea necontrolată a apetitului alimentar au fost raportate la pacienții tratați cu agonisți dopaminici, inclusiv pramipexol (vezi și pct. 4.4).

Într-un studiu de control și screening retrospectiv, încrucișat, care a inclus 3090 pacienți cu boală Parkinson, 13,6% dintre pacienții care au primit tratament dopaminergic sau non-dopaminergic au manifestat simptome de tulburări comportamentale în ultimele șase luni. Manifestările observate au inclus dependență patologică față de jocurile de noroc, oniomanie, creștere necontrolată a apetitului alimentar și comportament sexual compulsiv (hipersexualitate). Posibili factori de risc independenți pentru tulburările de control al impulsurilor includ tratamente cu dopaminergice și tratamente cu doze crescute de dopaminergice, vârsta tânără (≤ 65 ani), celibatul și antecedente familiale ale dependenței patologice față de jocurile de noroc.

Sindrom de sevraj la oprirea administrării agonistului dopaminei

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

Insuficiență cardiacă

În cadrul studiilor clinice și a experienței ulterioare punerii pe piață, insuficiența cardiacă a fost raportată la pacienți tratați cu pramipexol. Într-un studiu farmacoeconomic, utilizarea pramipexolului a fost asociată unui risc crescut de insuficiență cardiacă comparativ cu o terapie fără pramipexol (raportul de risc observat 1,86; 95% ÎI, 1,21-2,85).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse după autorizarea medicamentului este foarte importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu există experiență clinică referitoare la supradozajul masiv. Reacțiile adverse anticipate ar fi cele legate de proprietățile farmacodinamice ale agonisților dopaminici, incluzând greață, vărsături, hiperkinezie, halucinații, agitație și hipotensiune arterială. Nu se cunoaște niciun antidot pentru supradozajul cu agonisți dopaminici. Dacă apar semne de stimulare a sistemului nervos central, poate fi indicată administrarea unui agent neuroleptic. Terapia supradozajului poate necesita măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale, lavaj gastric, administrare intravenoasă de lichide, administrare de cărbune activat și monitorizare electrocardiografică.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente anti-Parkinsoniene, agoniști dopaminici, codul ATC: N04BC05

Mecanism de acțiune

Pramipexolul este un agonist dopaminic care se leagă cu selectivitate și specificitate mare de subfamilia D2 a receptorilor pentru dopamină, având o afinitate preponderentă pentru receptorii D3 și o activitate intrinsecă totală.

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

Efecte farmacodinamice

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

Eficacitate și siguranță clinică în boala Parkinson

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

În stadiile inițiale și avansate ale bolii Parkinson, eficacitatea pramipexolului, urmărită în cadrul studiilor clinice controlate, s-a menținut timp de aproximativ șase luni. În studiile clinice deschise care au continuat timp de peste trei ani, nu au fost înregistrate semne de diminuare a eficacității terapeutice.

Într-un studiu clinic controlat, dublu orb, cu durata de 2 ani, tratamentul inițial cu pramipexol a întârziat în mod semnificativ apariția complicațiilor motorii și a scăzut incidența acestora, comparativ cu tratamentul inițial cu levodopa. Această întârziere în apariție a complicațiilor motorii în cazul tratamentului cu pramipexol trebuie pusă în balanță cu ameliorarea mai accentuată a funcțiilor motorii dată de levodopa (cuantificată prin modificarea medie pe scala UPDRS). Incidența generală a halucinațiilor și somnolenței a fost, în general, mai mare în faza de creștere a dozelor în grupul tratat cu pramipexol. Totuși, nu a fost înregistrată o diferență semnificativă pe perioada tratamentului de întreținere. Aceste date trebuie avute în vedere atunci când se inițiază tratamentul cu pramipexol la pacienții cu boală Parkinson.

Siguranța și eficacitatea pramipexol comprimate cu eliberare prelungită în tratamentul bolii Parkinson au fost evaluate în cadrul unui program internațional de dezvoltare a medicamentului care a constat din 3 studii clinice randomizate, placebo controlate. Două studii au fost efectuate la pacienți cu boală Parkinson în stadiu incipient, iar cel de-al treilea studiu la pacienți cu boală Parkinson în stadiu avansat.

Superioritatea pramipexol comprimate cu eliberare prelungită față de placebo a fost demonstrată după 18 săptămâni de tratament, atât în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare a eficacității (scorul pentru partea II+III a scalei UPDRS), cât și pentru criteriile finale secundare de evaluare (rate de răspuns CGI-I și PGI-I) într-un studiu clinic, dublu-orb, placebo controlat, care a inclus 539 pacienți cu boală Parkinson în stadiu incipient. Menținerea eficacității a fost demonstrată la pacienți tratați timp de 33 săptămâni. Nu a fost demonstrată inferioritatea pramipexol comprimate cu eliberare prelungită față de pramipexol comprimate cu eliberare imediată, așa cum rezultă din scorul pentru partea a IIa+a IIIa a scalei UPDRS, după 33 săptămâni.

Într-un studiu clinic dublu-orb, placebo controlat, care a inclus 517 pacienți cu boală Parkinson în stadiu avansat tratați concomitent cu levodopa, după 18 săptămâni de tratament a fost demonstrată

superioritatea pramipexol comprimate cu eliberare prelungită versus placebo atât în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare a eficacității (scorul pentru partea a IIa+ a IIIa pe scala UPDRS), cât și în ceea ce privește criteriile finale secundare de evaluare a eficacității.

Eficacitatea și tolerabilitatea schimbării de la o zi la alta de la tratamentul cu pramipexol comprimate la pramipexol comprimate cu eliberare prelungită în aceeași doză zilnică au fost evaluate într-un studiu clinic dublu-orb la pacienți cu boală Parkinson în stadiu incipient.

A fost menținută eficacitatea la 87 din 103 pacienți cărora li s-a schimbat tratamentul la pramipexol comprimate cu eliberare prelungită. Între cei 87 pacienți, la 82,8% nu a fost modificată doza, la 13,8% a fost crescută și la 3,4% a fost redusă.

La jumătate dintre cei 16 pacienți care nu au întrunit criteriile de menținere a eficacității conform scorului pentru partea a IIa+ a IIIa a scalei UPDRS, modificările față de valorile inițiale nu au fost considerate relevante clinic.

Numai un singur pacient căruia i s-a schimbat tratamentul la pramipexol comprimate cu eliberare prelungită a manifestat o reacție adversă la medicament care a dus la întreruperea tratamentului.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține pramipexol la toate subgrupele de copii și adolescenți în boala Parkinson (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, pramipexolul este absorbit rapid și complet. Biodisponibilitatea absolută este mai mare de 90%.

Într-un studiu clinic de fază I, în care au fost evaluate pramipexol comprimate cu eliberare imediată și pramipexol comprimate cu eliberare prelungită, administrate în condiții de repaus alimentar, concentrațiile plasmatice minime și maxime (C_{min} , C_{max}) și expunerea (ASC) au fost echivalente pentru aceeași doză zilnică de pramipexol comprimate cu eliberare prelungită administrată o dată pe zi și de pramipexol comprimate administrată în trei prize.

În decurs de 24 ore, doza zilnică unică de pramipexol comprimate cu eliberare prelungită produce mai puțin frecvent fluctuații ale concentrațiilor plasmatice de pramipexol, comparativ cu aceeași doză zilnică de pramipexol comprimate cu eliberare imediată, administrată în trei prize pe zi.

Concentrația plasmatică maximă se atinge după circa 6 ore de la administrarea dozei unice de pramipexol comprimate cu eliberare prelungită. Starea de echilibru a expunerii se atinge după cel puțin 5 zile de tratament continuu.

Administrarea concomitentă cu alimente nu afectează, în general, biodisponibilitatea pramipexol. Ingerarea unei mese bogate în grăsimi induce o creștere a concentrației plasmatice (C_{max}) cu circa 24% după administrarea unei singure doze și cu circa 20% după mai multe doze și o întârziere de circa 2 ore în timp pentru atingerea concentrației plasmatice la voluntari sănătoși. Expunerea totală (ASC) nu a fost afectată de administrarea concomitentă cu alimente. Creșterea C_{max} nu este considerată relevantă clinic. În studiile clinice de fază III în care s-a stabilit siguranța și eficacitatea pramipexol comprimate cu eliberare prelungită, pacienții au fost instruiți să utilizeze medicamentele indiferent de orarul meselor.

Deși greutatea corporală nu afectează ASC, s-a stabilit că influențează volumul de distribuție și, prin urmare, concentrațiile plasmatice maxime C_{max} . O scădere a greutății corporale cu 30 kg va produce o creștere cu 45% a C_{max} . Cu toate acestea, în studii clinice de fază III la pacienți cu boală Parkinson s-a

observat o influență nesemnificativă clinic a greutății corporale asupra efectului terapeutic și a tolerabilității pramipexol comprimate cu eliberare prelungită.

Pramipexolul are o cinetică liniară, iar concentrația plasmatică variază puțin interindividual.

Distribuție

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

Metabolizare

La om, pramipexolul este metabolizat numai în mică măsură.

Eliminare

Excreția renală de pramipexol nemodificat reprezintă calea majoră de eliminare. Aproximativ 90% din doza marcată cu ¹⁴C este eliminată pe cale renală, în timp ce mai puțin de 2% se regăsește în materiile fecale. Clearance-ul total al pramipexolului este de aproximativ 500 ml/min, iar clearance-ul renal de aproximativ 400 ml/min. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) variază între 8 ore la persoanele tinere și 12 ore la persoanele vârstnice.

5.3 Date preclinice de siguranță

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

La porcii de talie mică s-a observat scăderea tensiunii arteriale diastolice și sistolice și a frecvenței cardiace, iar la maimuță, tendința pentru un efect hipotensiv.

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

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hipromeloză 2208
Hidrogen fosfat de calciu anhidru
Stearat de magneziu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din Al/OPA-Al-PVC cu 10, 30 sau 100 comprimate cu eliberare prelungită.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
A-8502 Lannach
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11158/2018/01-03

11159/2018/01-03

11160/2018/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Mai 2014

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019