

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİDREX ER 2,25 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir uzatılmış salımlı tablet, 1,57 mg pramipeksol eşdeğer, 2,25 mg pramipeksol dihidroklorür monohidrat içerir.

DİKKAT:

Literatürde yayınlanan pramipeksol dozları tuz formunu ifade etmektedir. Bu nedenle, dozlar hem pramipeksol tuz formunda, hem de baz formunda (parantez içinde) sunulmuştur.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet

Beyaz renkli, oblong tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PİDREX ER uzatılmış salımlı tablet, erişkinlerde idiyopatik Parkinson hastalığındaki bulgu ve belirtilerin tedavisinde endikedir. Tek başına (birlikte levodopa olmaksızın) kullanılabilir ya da hastalığın seyri içinde, geç evrelere doğru, levodopanin etkisi azalarak geçmeye başladığında veya değişken hale geldiği için terapötik etkide dalgalanmalar ortaya çıktığında (doz sonu ya da gelgit (on/off) dalgalanmalar), levodopa ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi :

PİDREX ER uzatılmış salımlı tablet, pramipeksolün günde bir kez, ağızdan kullanılan formülasyonudur.

Başlangıç tedavisi:

Doz, aşağıda gösterildiği gibi, günde 0,375 mg tuz (0,26 mg baz) günlük başlangıç dozundan itibaren basamaklı olarak arttırılmalı ve doz artışları 5-7 günlük aralıklar ile yapılmalıdır. Hastalarda tolere edilemeyen istenmeyen etkiler görülmedikçe doz titrasyonu maksimum terapötik etkinin elde edilebileceği şekilde yapılmalıdır.

PİDREX ER uzatılmış salımlı tablet doz arttırma şeması		
Hafta	Günlük doz (mg baz)	Günlük doz (mg tuz)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Eğer dozun daha da yükseltilmesi gerekli olursa, günlük doz, haftalık aralıklar ile 0,75 mg tuz (0,52 mg baz) dozda, maksimum günlük doz olan 4,5 mg tuz (3,15 mg baz) doza kadar arttırılmalıdır. Bununla birlikte, günlük 1,5 mg tuz (1,05 mg baz) dozların üzerine çıkıldığında somnolans insidansının arttığı unutulmamalıdır (bkz. 4.8).

Halen PİDREX tablet almakta olan hastalar, ertesi sabah başlamak üzere, aynı günlük dozda PİDREX ER uzatılmış salımlı tablete geçiş yapabilirler. PİDREX ER uzatılmış salımlı tablete geçiş yapıldıktan sonra hastanın tedaviye verdiği yanıtı göre ilaç dozu ayarlanabilir (bkz.5.1).

İdame tedavisi:

Günlük bireysel dozlar, 0,375 mg tuz (0,26 mg baz) ile maksimum 4,5 mg tuz (3,15 mg baz) aralığında olmalıdır. Pivotal çalışmalarda, doz arttırımı sırasında etkililik günde 1,5 mg tuz (1,05 mg baz) dozdan itibaren gözlenmiştir. Daha ileri doz ayarlamaları, klinik cevaba ve ortaya çıkan advers etkilere göre yapılmalıdır. Klinik çalışmalarda hastaların yaklaşık %5'i, 1,5 mg tuz (1,05 mg baz) dozdan daha düşük dozlarla tedavi edilmiştir. İleri Parkinson hastalığında, levodopa dozunun düşürülmesi planlandığında, günlük 1,5 mg tuz (1,05 mg baz) dozdan daha yüksek dozlar yararlı olabilir. PİDREX ER ile gerek doz arttırımı gerekse idame tedavisi sırasında, hasta bireyin reaksiyonları doğrultusunda, levodopa dozunun azaltılması önerilir (bkz. 4.5).

Unutulan dozlar:

Bir dozun alınması unutulursa, PİDREX ER uzatılmış salımlı tablet, unutulan dozun alınması gereken zamandan sonra 12 saat içinde alınmalıdır. 12 saatten daha uzun zaman geçmişse, unutulan doz atlanmalı ve bir sonraki doz ertesi gün alınması gereken zamanda kullanılmalıdır.

Tedavinin sonlandırılması:

Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesi nöroleptik malign sendrom gelişmesine yol açabilir.

Pramipeksol günlük dozu 0,75 mg tuza (0,52 mg baza) düşünceye kadar, günde 0,75 mg tuz (0,52 mg baz), daha sonra ise günde 0,375 mg tuz (0,26 mg baz) dozlarla azaltılarak, basamak tarzında sonlandırılmalıdır (bkz. 4.4).

Uygulama şekli:

Uzatılmış salımlı (ER) tabletler su ile bir bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, bölünmemeli ya da ezilmemelidir. Uzatılmış salımlı tabletler yiyeceklerle birlikte veya ayrıca alınabilir. Her gün aynı saatte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği :

Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağlıdır. Aşağıdaki doz şeması önerilir:

Kreatinin klerensi 50 mL/dk'nın üzerinde olan hastalarda, günlük dozun ya da doz uygulama sıklığının azaltılması gerekli değildir.

Kreatinin klerensi 30-50 mL/dk arasında olan hastalarda tedavi, günde 0,375 mg tuz (0,26 mg baz) PİDREX ER uzatılmış salımlı tablet ile başlatılmalıdır. Bir haftadan sonra, doz günlük uygulama dozuna yükseltilmeden önce, ihtiyatlı olunmalı ve terapötik yanıt ile tolerabilite dikkatle değerlendirilmelidir. Eğer dozun daha da yükseltilmesi gerekli olursa, günlük doz, haftalık aralıklar ile 0,375 mg tuz (0,26 mg baz) doz miktarlarıyla maksimum günlük doz olan 2,25 mg tuza (1,57 mg baz) kadar arttırılmalıdır.

Kreatinin klerensi 30 mL/dk'nın altında olan hastaların PİDREX ER uzatılmış salımlı tablet ile tedavisine ilişkin veri bulunmadığı için, bu hastalarda PİDREX ER uzatılmış salımlı tablet kullanımı önerilmemektedir. Bu hastalarda PİDREX ER tablet kullanılması düşünülmelidir.

Eğer idame tedavisi esnasında böbrek fonksiyonları azalırsa, yukarıda verilen öneriler izlenmelidir.

Karaciğer yetmezliği :

Absorbe edilen etkin maddenin yaklaşık %90'ı böbrekler yolu ile atıldığı için karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması büyük olasılıkla gerekli olmayacaktır. Ancak, karaciğer yetmezliğinin PİDREX ER farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkileri incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

PİDREX ER uzatılmış salımlı tabletin 18 yaşından küçük çocuklardaki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. PİDREX ER uzatılmış salımlı tabletin Parkinson hastalığında pediyatrik popülasyona ilişkin bir kullanım alanı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

PİDREX ER uzatılmış salımlı tabletin eliminasyon yarı ömrü, yaşlılarda daha uzundur (bkz. 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık halinde kontrendikedir (bkz. 6.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği olan bir Parkinson hastasına pramipeksol uzatılmış salımlı tablet reçete edilirken, "Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde (bkz.4.2) açıklandığı şekilde bir doz azaltımı önerilir.

Halüsinasyonlar:

Halüsinasyonlar dopamin agonistleri ve levodopa tedavisinde bir yan etki olarak bilinmektedir. Hastalar, halüsinasyonların (çoğunlukla görsel) oluşabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Diskinezi:

İlerlemiş Parkinson hastalığında, levodopa ile kombinasyon tedavisinde, pramipeksol uzatılmış salımlı tabletin başlangıç titrasyonu sırasında diskinezi ortaya çıkabilir. Eğer diskinezi ortaya çıkarsa, levodopa dozu azaltılmalıdır.

Distoni

Pramipeksolün başlatılması veya doz artışı sonrasında, Parkinson hastalığı olan hastalarda antekollis, kamptokormi ve plörototonus da (Pisa Sendromu) dahil olmak üzere nadiren aksiyel distoni bildirilmiştir. Distoni, Parkinson hastalığının bir semptomu olabilese de, bu hastalardaki semptomlar pramipeksolün azaltılması veya geri çekilmesinden sonra düzelmiştir. Eğer distoni ortaya çıkarsa, dopaminerjik ilaç tedavisi gözden geçirilmeli ve pramipeksol dozunda bir ayarlama yapılması düşünülmelidir.

Aniden ve uyuyakalma durumu ve somnolans:

Pramipeksol, özellikle Parkinson hastalarında, somnolans ve ani başlayan uyuyakalma olayları ile ilişkili bulunmuştur. Günlük aktiviteler sırasında ve bazı vakalarda hiçbir uyarı belirtisi vermeden ortaya çıkan aniden başlayan uyku nöbetleri yaygın olmayan sıklıkta bildirilmiştir. Bu durum, bazı olgularda farkında olmaksızın ya da uyarıcı belirtiler bulunmaksızın ortaya çıkabilir. Hastalar bu konuda uyarılmalı ve bu ilacın kullanımı sırasında özellikle araç ve makine kullanımında dikkatli olmaları önerilmelidir. Somnolans ve/veya ani uyku nöbetleri yaşayan hastaların araç ve makine kullanımından kaçınmaları gereklidir. Ayrıca, dozun azaltılması veya tedavinin sonlandırılması düşünülebilir. Olası additif etkiler nedeniyle, hastalar, pramipeksol içeren bir ilaç kullanımı sırasında diğer sedatif ilaçlar veya alkol alırken dikkatli olmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır (bkz. 4.5, 4.7, 4.8).

İmpuls kontrol bozuklukları:

Hastalar, impuls kontrol bozuklukları gelişmesi olasılığı açısından düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve hastaların bakım ve tedavisi ile ilgilenen kişiler, pramipeksol uzatılmış salımlı tablet dahil dopamin agonistleri ile tedavi gören hastalarda, patolojik kumar oynama, libidoda artma, hiperseksüelite, kompulsif harcama veya alışveriş yapma, tıkanırcasına yemek yeme ve aşırı yemek yeme gibi impuls kontrol bozukluklarının davranışsal semptomlarının görülebileceği konusunda uyarılmalıdır. Bu gibi semptomların gelişmesi durumunda, doz azaltılması ya da basamaklı olarak tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

Mani ve deliryum

Hastalar, mani ve deliryum gelişme riski açısından düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve hastanın bakımı ile ilgilenen kişiler, pramipeksol ile tedavi edilen hastalarda mani ve deliryum ortaya çıkabileceği hakkında mutlaka uyarılmalıdır. Bu gibi semptomlar gelişirse, doz azaltılması/dozun basamaklı şekilde azaltılması ile ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

Psikotik bozuklukları olan hastalar:

Psikotik bozukluğu olan hastalarda dopamin agonistleri ile tedavi, sadece eğer tedaviden elde edilecek potansiyel yarar, olası riskten yüksek ise uygulanmalıdır. Pramipeksol ve antipsikotik ilaçların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. 4.5).

Oftalmolojik izlem:

Düzenli aralıklarla ya da görme anormalliklerinin ortaya çıkması durumunda oftalmolojik izleme yapılması önerilmektedir.

Ağır kardiyovasküler hastalık:

Ağır kardiyovasküler hastalık durumunda dikkatli olunmalıdır. Dopaminerjik tedavi ile genel olarak ilişkili postural hipotansiyon riski nedeniyle, özellikle tedavinin başlangıcında kan basıncının izlenmesi önerilir.

Nöroleptik malign sendrom:

Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesiyle, nöroleptik malign sendromu düşündüren semptomlar bildirilmiştir (bkz. 4.2).

Dopamin agonisti kesilme sendromu

Parkinson hastalarında pramipeksol tedavisi, dozun basamaklı şekilde azaltılması yoluyla kesilmelidir (bkz. 4.2). Pramipeksol dahil dopamin agonistlerinin dozu azaltılırken veya tedavi durdurulduğunda, motor olmayan advers etkiler ortaya çıkabilir. Semptomlar arasında, apati, anksiyete, depresyon, bitkinlik, terleme ve ağrı bulunur ve bunlar şiddetli olabilir. Dopamin agonistin dozu azaltılmaya başlamadan önce hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve sonrasında da düzenli olarak izlenmelidir. Semptomların inatçı olması halinde, pramipeksol dozunun geçici olarak yükseltilmesi gerekebilir (bkz. 4.8).

Dışkıda kalıntılar

Bazı hastalar dışkılarında bozulmamış pramipeksol tabletlere benzeyen kalıntıların olduğunu bildirmiştir. Eğer hasta böyle bir gözlemi bildirirse, doktor, hastasının tedaviye yanıtını yeniden değerlendirmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Plazma proteinlerine bağlanma:

Pramipeksol plazma proteinlerine çok düşük bir düzeyde (< %20) bağlanır ve insanlarda düşük boyutlarda bir biyotransformasyon görülür. Bu nedenle plazma proteinlerine bağlanmayı etkileyen ya da biyotransformasyon yoluyla eliminasyon üzerinde etkili olan diğer ilaçlar ile etkileşim beklenmez. Antikolinergikler asıl olarak biyotransformasyon ile elimine edildiği için etkileşim potansiyeli düşüktür. Bununla birlikte, antikolinergiklerle etkileşim konusu çalışılmamıştır. Selejilin ve levodopa ile farmakokinetik bir etkileşim göstermez.

Aktif renal eliminasyon yolağı inhibitörleri/yarışmacıları

Simetidin pramipeksolün renal klerensini, muhtemelen böbrek tübüllerdeki katyonik sekretuar transport sistemini inhibe ederek, yaklaşık %34 oranında azaltmıştır. Bu nedenle, aktif renal eliminasyon yolağını inhibe eden veya bu yolla elimine edilen simetidin, amantadin, meksiletin, zidovudin, sisplatin, kinin ve prokainamid gibi ilaçlar pramipeksol ile etkileşerek, pramipeksol klerensini azaltabilir. Bu ilaçların

pramipeksol uzatılmış salımlı tablet ile eş zamanlı kullanılması halinde pramipeksol dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Levodopa ile kombinasyon

Pramipeksol uzatılmış salımlı tablet, levodopa ile eşzamanlı veriliyorsa, levodopa dozunun azaltılması ve pramipeksol uzatılmış salımlı tablet dozu arttırılırken diğer antiparkinson ilaçların dozlarının sabit tutulması önerilmektedir.

Additif etki olasılığı nedeniyle, hastaların pramipeksol uzatılmış salımlı tablet ile birlikte başka sedasyon yapıcı ilaçlar ya da alkol alınması durumunda dikkatli olmaları konusunda uyarılması gerekir (bkz. 4.4, 4.7, 4.8).

Antipsikotik ilaçlar

Antipsikotik ilaçların pramipeksol ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. 4.4), bu durumda antagonistik etkiler beklenebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi süresince tıbben etkili olduğu kabul edilen doğum kontrol yöntemleri kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi:

Pramipeksolun gebelikte kullanımına ilişkin klinik bilgi mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya/doğum/ve-veya/doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. 5.3).İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Pramipeksol sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiş, ama sıçanlarda maternotoksik dozlarda embriyotoksik etki göstermiştir (bkz. 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Pramipeksol uzatılmış salımlı tablet gebelik sırasında açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalı, yalnızca potansiyel yararları, fetüs üzerindeki olası riske ağır bastığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

İnsanlarda pramipeksol tedavisinin prolaktin sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle, laktasyonun inhibisyonu beklenir. Pramipeksolün kadınlarda süte geçip geçmediği üzerinde çalışılmamıştır. Sıçanlarda etkin madde ile ilişkili radyoaktivitenin sütteki konsantrasyonu, plazmadakinden daha yüksek bulunmuştur. İnsanlarla ilgili veriler olmadığı için, emzirme döneminde pramipeksol uzatılmış salımlı tabletler kullanılmamalıdır. Eğer kullanılması mutlak gerekli ise emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

İnsan fertilitesi üzerinde çalışma yapılmamıştır. Hayvan çalışmalarında pramipeksol östrus siklusunu etkilemiş ve dopamin agonistlerinden beklendiği şekilde dişi fertilitesinde azalmaya neden olmuştur. Bu alışmalar, erkek fertilitesine yönelik, doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımını üzerindeki etkiler

Pramipeksol uzatılmış salımlı tablet araç ve makine kullanım yetenekleri üzerinde majör etkiler oluşturabilir.

Halüsinasyonlar veya somnolans ortaya çıkabilir.

Pramipeksol uzatılmış salımlı tablet ile tedavi edilen ve somnolans ve/veya ani uyku olayları yaşayan hastalar, bu sorunlar ortadan kalkıncaya kadar, araba ve makine kullanmak gibi dikkat gerektiren faaliyetlerden kaçınmaları, aksi takdirde dikkatteki bozulma nedeniyle kendisi ve başkaları için ciddi yaralanma veya ölüm riski bulunduğu konusunda uyarılmalıdır (bkz. 4.4, 4.5, 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Pramipeksol tedavisi alan 1.778 Parkinson hastası ile, plasebo alan 1.297 hastayı içeren plasebo kontrollü çalışmaların yer aldığı havuz analizlerine dayanılarak, her iki grupta da advers etkiler sık olarak bildirilmiştir. Pramipeksol alan hastaların %67'sinde ve plasebo grubunun %54'ünde en az bir advers etki bildirilmiştir.

Advers ilaç reaksiyonlarının çoğunluğu tedavinin erken döneminde başlar ve çoğunluğu tedaviye devam edilirken kaybolma eğilimindedir.

Aşağıda verilen advers etkiler, sistem-organ sınıfları içinde ve řu sıklık tanımlarıyla bildirilmiştir (Advers reaksiyon ortaya çıkması beklenen hasta sayısı):

Çok yaygın	$\geq 1/10$
Yaygın	$\geq 1/100$ ilâ $< 1/10$
Yaygın olmayan	$\geq 1/1.000$ ilâ $< 1/100$
Seyrek	$\geq 1/10.000$ ilâ $< 1/1.000$
Çok seyrek	$< 1/10.000$

Parkinson hastalarında en yaygın ($\geq 5\%$) olarak bildirilen ve pramipeksol tedavisinde plasebo ile olduğundan daha sık görülen advers ilaç reaksiyonları şunlardır; bulantı, diskinezi, hipotansiyon, baş dönmesi, somnolans, uykusuzluk, konstipasyon, halüsinasyon, baş ağrısı ve bitkinlik. Somnolans insidansı günde 1.5 mg pramipeksol tuzundan daha yüksek dozlarda artar (bkz. 4.2). Levodopa ile kombinasyonlarda daha sık bildirilen bir advers etki diskinezidir. Tedavinin başlangıcında, özellikle pramipeksol titrasyonu çok hızlı yapılırsa hipotansiyon ortaya çıkabilir.

Vücut sistemi	Çok yaygın (≥1/10)	Yaygın (≥1/100-<1/10)	Yaygın olmayan (≥1/1.000-< 1/100)	Seyrek (≥1/10.000 -<1/1.000)	Bilinmiyor
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar			Pnömoni		
Endokrin hastalıklar			Uygun olmayan antidiüretik hormon salımı ¹		
Psikiyatrik hastalıklar		Uykusuzluk Halüsinasyonlar Anormal rüyalar Konfüzyon İmpuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ilişkin davranışsal semptomlar	Kompulsif alışveriş Patolojik kumar oynama Huzursuzluk Hiperseksüalite Delüzyon Libido bozuklukları Paranoya Deliryum Tıkanırcasına yeme ¹ Hiperfaji ¹	Mani	
Sinir sistemi hastalıkları	Somnolans Baş dönmesi Diskinezi	Baş ağrısı	Aniden uyuyakalma Amnezi Hiperkinezi Senkop		
Göz hastalıkları		Diplopi, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil görme bozuklukları			
Kardiyak hastalıklar			Kalp yetmezliği ¹		
Vasküler hastalıklar		Hipotansiyon			
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal			Dispne Hıçkırık		

hastalıklar					
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Konstipasyon Kusma			
Deri ve derialtı dokusu hastalıkları			Aşırı duyarlılık Kaşıntı Döküntü		
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Bitkinlik Periferel ödem			Apati, anksiyete, depresyon, bitkinlik, terleme ve ağrıyı da içine alan dopamin agonisti kesilme sendromu
Araştırmalar		İştahta azalma dahil kilo kaybı	Kilo artışı		

¹ Bu advers etki pazarlama sonrası deneyimlerde gözlenmiştir. %95 kesinlikle, “yaygın olmayan” kategorisinden daha sık değildir, ancak sıklık düzeyi daha düşük olabilir. Bu yan etki pramipeksol ile tedavi edilen 2.762 Parkinson hastasından oluşan klinik araştırma veritabanında bulunmadığı için kesin bir sıklık tahmini yapılması mümkün değildir.

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması

Somnolans

Pramipeksol tedavisi ile somnolans yaygın sıklıkta ilişkili bulunmuş ve gündüz vakti ortaya çıkan aşırı somnolans ve ani uyku vakaları ile yaygın olmayan sıklıkta ilişkili görülmüştür (bkz.4.4).

Libido bozuklukları

Pramipeksol, libido bozuklukları (artma ya da azalma) ile yaygın olmayan sıklıkta ilişkili olabilir.

İmpuls kontrol bozuklukları

Pramipeksol uzatılmış salımlı tablet dahil dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama ya da alışveriş, tıkanırcasına yeme ve aşırı yeme bulguları ortaya çıkabilir (bkz. 4.4).

3,090 Parkinson hastasını kapsayan kesitsel (cross-sectional), retrospektif taramalı ve olgu-kontrollü (case-control) çalışmada, dopaminerjik veya nondopaminerjik tedavi alan tüm hastaların %13,6’sında, son 6 içinde impuls kontrol bozukluklarına ait semptomlar görülmüştür. Gözlenen belirtiler arasında, patolojik kumar oynama, kompulsif alışveriş, tıkanırcasına yeme ve kompulsif seksüel davranışlar (hiperseksüalite) bulunur. İmpuls kontrol bozuklukları açısından olası bağımsız risk

faktörleri arasında, dopaminerjik tedaviler, daha yüksek dozdaki dopaminerjik tedavi, daha genç yaşlar (≤ 65 yaş), bekar olma ve hasta tarafından bildirilen kumar oynama davranışları ile ilgili aile öyküsü yer alır.

Dopamin agonistleri kesilme sendromu

Pramipeksol dahil dopamin agonistlerinin dozu azaltılırken veya tedavi durdurulduğunda, motor olmayan advers etkiler ortaya çıkabilir. Semptomlar arasında, apati, anksiyete, depresyon, bitkinlik, terleme ve ağrı bulunur (bkz. 4.4).

Kalp yetmezliği

Pramipeksol tedavisi alan hastalarda, klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlerde, kalp yetmezlik bildirilmiştir. Bir farmakoepidemiolojik çalışmada pramipeksol kullanımı, pramipeksol kullanmayan hastalara göre kalp yetmezlik riski ile daha fazla ilişkilendirilmiştir (gözlenen risk oranı 1.86; %95 GA, 1.21-2.85).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinikte masif bir doz aşımı deneyimi bulunmamaktadır. Beklenen istenmeyen etkiler bulantı, kusma, hiperkinezi, halusinasyonlar, ajitasyon ve hipotansiyon dahil, bir dopamin agonistinin farmakodinamik profili ile ilişkili reaksiyonlar olacaktır.

Bir dopamin agonistinin doz aşımı için belirlenmiş bir antidotu bulunmamaktadır. Santral sinir sistemi stimülasyonu bulguları varlığında, bir nöroleptik ajan endike olabilir. Doz aşımı tedavisinde gastrik lavaj, intravenöz sıvılar, aktif kömür uygulanması ve elektrokardiyografik izlemenin yanı sıra, genel destekleyici önlemler gerekli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-Parkinson ilaçlar, dopamin agonistleri
ATC kodu: N04BC05

Etki mekanizması:

Pramipeksol bir dopamin agonistidir; dopamin D2 alt-grup reseptörlerine yüksek bir selektivite ve spesifite ile bağlanır, D3 reseptörlerine karşı seçici bir afinite gösterir. Ayrıca tam bir intrinsik aktiviteye sahiptir.

Pramipeksol striatumda bulunan dopamin reseptörlerinin uyarılması yoluyla, parkinsondaki motor defisitleri hafifletir. Hayvan çalışmalarında pramipeksolün, dopamin sentezi, salıverilmesi ve çevrim hızını (turnover) inhibe ettiği gösterilmiştir.

Farmakodinamik etkiler:

İnsan gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, prolaktinde doza bağlı bir azalma gözlenmiştir.

Pramipeksol uzatılmış salımlı tablet formülasyonun, günde 4,5 mg tuza (3.15 mg baz), kadar önerilenden daha hızlı titre edildiğinde (her 3 günde bir), sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen bir klinik araştırmada, kan basıncı ve kalp hızında artış gözlenmiştir. Böyle bir etki, hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda gözlenmemiştir.

Parkinson hastalığında klinik etkililik ve güvenilirlik:

Hastalarda, pramipeksol tedavisi idiyopatik Parkinson hastalığının belirti ve semptomlarını azaltır. Plasebo kontrollü klinik çalışmalarda Hoehn ve Yahr evre I-V olan yaklaşık 1,800 hasta pramipeksol ile tedavi edilmiştir. Bu hastalardan daha ileri evredeki yaklaşık 1000 kişi eş zamanlı levodopa tedavisi almıştır ve motor komplikasyonlardan şikayetçi olmuştur.

Erken ve ilerlemiş Parkinson hastalığında, kontrollü klinik araştırmalarda, pramipeksolün etkililiği, yaklaşık altı ay süreyle devam etmiştir. Üç yıldan daha uzun süren açık tasarımlı devam çalışmalarında, etkililiğin azaldığını gösteren bir belirti bulunmamıştır.

İki yıl süreli, çift kör, kontrollü klinik çalışmada, pramipeksol ile başlangıç tedavisi, levodopa başlangıç tedavisine kıyasla, motor komplikasyonların ilk ortaya çıkmasını anlamlı oranda geciktirmiş ve bu komplikasyonların ortaya çıkışını azaltmıştır. Motor komplikasyonlarda pramipeksol ile görülen bu gecikme, levodopa ile motor fonksiyonlarda sağlanacak daha büyük düzelme (UPDRS skorundaki ortalama değişiklik ile ölçülür) ile karşılıklı değerlendirilmelidir. Halüsinasyon ve somnolans bütünsel insidansı, pramipeksol grubunun doz arttırma fazında genellikle daha yüksektir. Ancak idame döneminde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Parkinson hastalarında pramipeksol tedavisi başlatılırken bu noktalar dikkate alınmalıdır.

Parkinson hastalığının tedavisinde pramipeksol uzatılmış salımlı tabletlerin güvenilirlik ve etkililiği, üç randomize, kontrollü çalışmadan oluşan çok uluslu bir ilaç geliştirme programında değerlendirilmiştir. İki çalışma, erken evre Parkinson hastalarında, bir çalışma ileri evre Parkinson hastaları üzerinde yürütülmüştür.

Pramipeksol uzatılmış salımlı tabletlerin plaseboya üstünlüğü, erken evre Parkinson hastası olan toplam 539 gönüllüyü kapsayan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, 18 haftalık tedaviden sonra hem primer (UPDRS Bölüm II+III skoru) ve hem de temel sekonder (CGI-I ve PGI-I cevap veren oranı) etkililik sonlanım noktaları ile gösterilmiştir. Otuz üç hafta süreyle tedavi edilen hastalarda etkililiğin kalıcı olduğu gösterilmiştir. Pramipeksol uzatılmış salımlı tabletin, pramipeksol çabuk salım tabletlere göre daha az etkili olmadığı, 33. haftada UPDRS Bölüm II+III skorları ile yapılan değerlendirmelerle gösterilmiştir.

Eşzamanlı levodopa almakta olan toplam 517 ileri dönemli Parkinson hastasının yer aldığı çift-kör, plasebo kontrollü bir araştırmada 18 haftalık tedaviden sonra, hem primer (UPDRS Bölüm II+III skoru) hem de temel sekonder (gün içinde semptomların geri döndüğü süreler) etkililik sonlanım noktalarında pramipeksol uzatılmış salımlı tabletin plaseboya karşı üstün olduğu gösterilmiştir.

Pramipeksol çabuk salım tabletten, aynı günlük dozda Pramipeksol uzatılmış salımlı tablete ertesı gün geçişin etkililik ve tolerabilitesi, erken dönemli Parkinson hastalığı olan kişiler üzerinde yürütölen çift-kör bir klinik çalışmada değerdendirilmiştir. Pramipeksol uzatılmış salımlı tablete geçiş yapan 103 hastanın 87'sinde etkililik sürekli olmuştur. Bu 87 hastanın %82,8'i dozunu değıştirmemiş, %13,8'i arttırmış ve %3,4'ü ise azaltmıştır.

UPDRS Bölüm II+III skorlarında etkililiğın sürekliliğı kriterini karşılamayan 16 hastanın yarısında, başlangıca göre değışimin klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir. Pramipeksol uzatılmış salımlı tablete geçiş yapan sadece bir hastada, ilaca bağılı advers olay geçirmiş ve hasta çalışmadan ayrılmıştır.

Pediyatrik popölasyon

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Parkinson hastalığında pediyatrik popölasyonun tüm alt gruplarında Pramipeksol uzatılmış salımlı tablet ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sağlama zorunluluğünü kaldırmıştır (bkz. 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Pramipeksol oral uygulama sonrasında tamamen emilir. Mutlak biyoyararlanım %90'dan daha büyüktür.

Bir Faz I çalışmasında, pramipeksol çabuk salımlı ve uzatılmış salımlı tabletler açıklık durumunda değerdendirilmiştir. Aynı günlük dozlarda, günde bir kez kullanılan pramipeksol uzatılmış salımlı tablet ve günde üç kez pramipeksol çabuk salım tablet ile, ulaşılan minimum ve doruk plazma konsantrasyonları (C_{min} , C_{max}) ve maruziyet (EAA) düzeyleri eşdeğer bulunmuştur.

Günde bir kez kullanılan pramipeksol uzatılmış salımlı tablet uygulaması, günde üç kez pramipeksol çabuk salımlı tablet uygulaması ile karşılaştırıldığında, pramipeksol plazma konsantrasyonunda 24 saat boyunca daha az sıklıkta dalgalanmaya yol açmaktadır.

Günde bir kez pramipeksol uzatılmış salımlı (ER) tablet ile maksimum plazma konsantrasyonlarına 6 saat civarında ulaşılır. Maruziyet açısından kararlı duruma en geç 5 günlük bir sürekli uygulamadan sonra ulaşılır.

Genel olarak, besinler pramipeksolün biyoyararlanımını etkilemez. Yağdan zengin bir öğün, sağlıklı gönüllülerde, doruk konsantrasyonda (C_{max}) tek doz uygulamasından sonra %24, çoklu doz uygulamasından sonra %20 civarında bir yükselmeye ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanında yaklaşık 2 saatlik bir gecikmeye neden olmuştur. Total maruziyet (EAA) eşzamanlı yiyecek alımından etkilenmemiştir. C_{max} 'daki artış klinik açıdan önemli kabul edilmez. Pramipeksol uzatılmış salımlı tabletin etkililik ve güvenliliğinin belirlendiğı Faz III çalışmalarında, hastalara ilaçlarını alırken yemek durumunu dikkate almalarına gerek olmadığı söylenmiştir.

Vücut ağırlığının EAA üzerinde herhangi bir etkisi olmamasına rağmen, dağılım hacmini ve dolayısıyla doruk konsantrasyonu (C_{max}) etkiler. Vücut ağırlığında 30 kg azalma, C_{max} 'da %45 oranında artış ile sonuçlanır. Bununla birlikte, Parkinson hastalarında yürütölen Faz III çalışmalarında, vücut ağırlığının, pramipeksol uzatılmış

salımlı tabletin terapötik etkisi ve tolerabilitesi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

Pramipeksol, lineer kinetik gösterir ve plazma düzeylerinde hastalar arası varyasyon düşüktür.

Dağılım:

İnsanlarda pramipeksolün proteinlere bağlanması çok düşük (< %20) ve dağılım hacmi yüksektir (400 L). Sıçanlarda beyin dokusunda yüksek konsantrasyonlar gözlenmiştir (plazmaya kıyasla yaklaşık 8 kat).

Biyotransformasyon:

Pramipeksol insanlarda sadece küçük bir oranda metabolize olmaktadır.

Eliminasyon :

Pramipeksol asıl olarak değişmeden böbreklerle atılır. ¹⁴C ile işaretli bir dozun yaklaşık %90'ı böbrekler ile atılırken, feçeste %2'den daha az bulunur. Pramipeksolün total klerensi 500 mL/dk civarında ve renal klerensi ise 400 mL/dk civarındadır. Eliminasyon yarı ömrü (t_{1/2}), gençlerdeki 8 saatten, yaşlılarda 12 saate kadar değişmektedir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Pramipeksol doğrusal bir farmakokinetik profil gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaş:

Pediyatrik popülasyon: Pramipeksolün çocuklar ve 18 yaşına kadar ergenlerdeki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon: Pramipeksol yaşlılarda daha uzun bir eliminasyon yarı ömrüne sahiptir.

Böbrek yetmezliği:

Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağımlıdır. Kreatinin klerensi 50 ml/dk'nın üzerinde olan hastalarda, günlük dozun ya da doz uygulama sıklığının azaltılması gerekli değildir.

Kreatinin klerensi 50-30 mL/dk arasında olan hastalar için, "4.2 Pozoloji ve uygulama şekli" bölümüne bakınız.

Kreatinin klerensi 30 mL/dk'nın altında olan hastaların pramipeksol uzatılmış salımlı tablet ile tedavisine ilişkin veri bulunmamaktadır (bkz. 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin pramipeksol farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkisi incelenmemiştir. Ancak, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltımının gerekli olduğu düşünülmektedir, çünkü emilen etkin maddenin yaklaşık %90'ı böbrekler yoluyla atılmaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında pramipeksolün temel olarak merkezi sinir sisteminde (MSS) ve dişi üreme sisteminde, muhtemelen pramipeksolün abartılı farmakodinamik etkisinden kaynaklanan, fonksiyonel etkiler oluşturduğu gösterilmiştir.

Mini-domuzlarda, diyastolik ve sistolik basınçlar ve kalp hızında düşüşler kaydedilmiş; maymunlarda da hipotansif etkiye eğilim olduğu açığa çıkarılmıştır.

Pramipeksolün reproduktif fonksiyonlar üzerindeki olası etkileri sıçanlar ve tavşanlar üzerinde araştırılmıştır. Pramipeksol sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik değildir, ama sıçanlarda maternotoksik dozlarda embriyotoksik etki göstermiştir. Hayvan türlerinin seçimi ve araştırılan parametrelerin kısıtlı olması nedeniyle, pramipeksolün gebelik ve erkek fertilesi üzerindeki advers etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır.

Sıçanlarda seksüel gelişimde gecikme (yani prepüsyal ayrılma ve vajinal açılma) gözlenmiştir. Bu durumun insanlarla bağlantısı bilinmemektedir.

Pramipeksol genotoksik değildir. Bir karsinogenesis çalışmasında, erkek sıçanlarda gelişen Leydig hücresi hiperplazisi ve adenomalar, pramipeksolün prolaktini inhibe edici etkisi ile açıklanmıştır. Bu bulgunun insanlar için klinik geçerliliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada aynı zamanda, 2 mg/kg ve daha yüksek dozlarda pramipeksolün (tuz formu), albino sıçanlarda retina dejenerasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Söz konusu bu bulgu, ne pigmente sıçanlarda, ne albino farelerde yapılan 2 yıl süreli bir karsinogenesis çalışmasında, ne de araştırılan diğer türlerde gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum hidrojen fosfat dihidrat
Mikrokristalin selüloz
Gliseril behenat
Polivinil polidon/polivinil asetat (Kollidon SR)
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için orijinal kutusu içinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PİDREX ER 2,25 mg uzatılmış salımlı tablet, Al/Al blister ambalajlarda 30 tablet içerir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14
34460 Sarıyer/İstanbul

Tel : 0 212 362 18 00

Faks : 0 212 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2015/637

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.08.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ