Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/152/pidrex-0-25-mg-agizda-dagilan-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N04BC05

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİDREX 0.250 mg ağızda dağılan tablet.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir tablet, 0.18 mg pramipeksol baza eşdeğer, 0.250 mg pramipeksol dihidroklorür monohidrat içerir.

Pramipeksol dozları, literatürde yayınlanan şekilde, tuz formuna ilişkindir.
Bu nedenle, dozlar hem pramipeksol baz, hem de parantez içinde pramipeksol tuz formu olarak verilmektedir.

Yardımcı maddeler:

Mannitol	42.165 mg
Sodyum stearil fumarat	1.050 mg

Diğer yardımcı maddelerin tam bir listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Ağızda dağılan tablet

Beyaz renkli, çentiksiz, yuvarlak tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PİDREX erişkinlerde idiyopatik Parkinson hastalığındaki bulgu ve belirtilerin tedavisinde endikedir. Tek başına (birlikte levodopa olmaksızın) kullanılabilir ya da hastalığın seyri içinde, geç evrelere doğru, levodopanın 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.

PİDREX erişkinlerde orta derece ile şiddetli idiyopatik huzursuz bacak sendromunun (HBS) semptomatik tedavisinde, 0.54 mg'a (baz) kadar dozlarda (0.75 mg tuz) kullanılmak üzere endikedir (bkz. Bölüm 4.2).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

<u>Parkinson hastalığı:</u>

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük doz, üç eşit parçaya bölünmüş olarak (3 x) uygulanır.

Başlangıç tedavisi:
Dozaj, günde 0.264 mg'lık (baz) bir başlangıç dozundan (0.375 mg tuz) itibaren basamaklı olarak artırılmalı ve doz artışları, 5-7 günlük aralıklar ile yapılmalıdır. Hastalarda tolere edilemeyecek yan etkiler oluşmadığı sürece dozaj, maksimum terapötik etki alınıncaya değin titre edilmelidir.

PİDREX Doz Artırma Şeması				
Hafta	Doz (mg, baz)	Toplam günlük doz (mg, baz)	Doz (mg, tuz)	Toplam günlük doz (mg, tuz)
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

Eğer dozun daha da yükseltilmesi gerekli olur ise, günlük doz, haftalık aralıklar ile 0.54 mg baz (0.75 mg tuz) artırılmalıdır. Maksimum günlük doz 3.3 mg baz (4.5 mg tuz)'dur.
Ancak günlük 1.5 mg'ın (tuz) üzerindeki dozlarda somnolans insidansının arttığına dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

İdame tedavisi:
Günlük bireysel pramipeksol dozları, 0.264 mg baz (0.375 mg tuz) ile maksimum 3.3 mg baz (4.5 mg tuz) aralığında olmalıdır. Yürütülen temel klinik araştırmalardaki doz artırımı sırasında, etkinlik günde 1.1 mg baz dozuna başlanıldığında gözlenmiştir (1.5 mg tuz). Daha ileri doz ayarlamaları, klinik yanıt ve advers reaksiyon oluşumu temelinde yapılmalıdır. Klinik araştırmalarda hastaların yaklaşık %5'i 1.1 mg bazın altındaki dozlar ile tedavi edilmiştir (1.5 mg tuz). Parkinson hastalığının ileri dönemlerinde, levadopa tedavisinin azaltılması amaçlanan hastalar için, günde 1.1 mg bazın (1.5 mg tuz) üzerindeki pramipeksol dozları yarar sağlayabilir. PİDREX ile gerek doz artırımı gerekse idame tedavisi sırasında, hasta bireyin reaksiyonları doğrultusunda, levodopa dozunun azaltılması önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Tedavinin sonlandırılması:
Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesi nöroleptik malign sendrom gelişimine yol açabilir.

Pramipeksol, günlük doz 0.54 mg baza (0.75 mg tuz) düşünceye kadar günde 0.54 mg baz (0.75 mg tuz), daha sonrasında ise günde 0.264 mg baz (0.375 mg tuz) azaltılarak, basamak tarzında sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:
PİDREX ağızda dağılabilir tablet, ağıza yerleştirildikten sonra tükürük içerisinde kısa sürede dağılır ve kolaylıkla yutulabilir. Ağızda dağılabilir tablet kırılgan yapıda olduğu için, blister ambalajından çıkarıldıktan hemen sonra alınmalıdır. Tabletler aç ya da tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği :
Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağımlıdır. Tedavi başlatılırken 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 20-50 mL/dk arasında olan hastalarda başlangıçtaki günlük PİDREX Tablet dozu, iki bölünmüş doz şeklinde uygulanmalı ve günde iki kez 0.088 mg baz (0.125 mg tuz) ile başlanmalıdır (0.176 mg/gün baz / 0.25 mg/gün tuz). Günlük maksimum 1.57 mg pramipeksol baz dozu aşılmamalıdır (2.25 mg tuz).

Kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın altındaki hastalarda günlük PİDREX Tablet dozu, günde tek doz şeklinde uygulanmalı ve günde 0.088 mg baz (0.125 mg tuz) ile başlanmalıdır. Günlük maksimum 1.1 mg pramipeksol baz dozu aşılmamalıdır (1.5 mg tuz).

İdame tedavisi esnasında böbrek fonksiyonları azalır ise, günlük PİDREX Tablet dozu, kreatinin klerensindeki azalma ile aynı oranda azaltılır; örn., eğer kreatinin klerensi %30 azalır ise, günlük PİDREX dozu da %30 oranında azaltılır. Günlük dozlar, eğer kreatinin klerensi 20-50 mL/dk arasında ise günde iki bölünmüş doz halinde ve eğer kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın altında ise, günde tek doz olarak verilir.

Karaciğer yetmezliği :
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltımı muhtemelen gerekli olmayacaktır; çünkü emilen etkin maddenin yaklaşık %90'ı böbrek yoluyla atılmaktadır. Ancak, karaciğer yetmezliğinin PİDREX farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkisi incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon :
PİDREX'in 18 yaşından küçük çocuklardaki etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir. PİDREX'in Parkinson hastalığında pediyatrik popülasyona ilişkin bir kullanım alanı bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
PİDREX'in eliminasyon yarı ömrü, yaşlılarda daha uzundur (bkz. Bölüm 5.2).

<u>Huzursuz bacak sendromu:</u>

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen PİDREX Tablet başlangıç dozu, günde bir kez, gece yatmadan 2-3 saat önce alınan 0.088 mg bazdır (0.125 mg tuz). Daha fazla semptomatik iyileşmeye ihtiyaç duyulan hastalarda, doz her 4-7 günde bir artırılarak, günde maksimum 0.54 mg baza (0.75 mg tuz) kadar çıkılabilir (aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde).

PİDREX Doz Şeması		
Titrasyon aşaması	Günde bir kez, akşam dozu (mg, baz)	Günde bir kez, akşam dozu (mg, tuz)
1	0.088	0.125
2*	0.18	0.25
3*	0.35	0.50
4*	0.54	0.75
* Gerek duyulursa		

Üç aylık tedaviden sonra hastanın yanıtı değerlendirilmeli ve tedaviye devamın gerekli olup olmadığı yeniden irdelenmelidir. Eğer tedaviye birkaç günden daha uzun süreyle ara verildiyse, tedavi yeniden başlatılırken, yukarıda verilen doz titrasyonu uygulanmalıdır.

Tedavinin sonlandırılması:
HBS'nun tedavisindeki günlük doz 0.54 mg bazı (0.75 mg tuz) geçmeyeceği için, PİDREX basamak tarzında doz azaltımı yapılmaksızın sonlandırılabilir. Yirmi altı haftalık plasebo kontrollü bir klinik araştırmada, pramipeksol aniden kesildikten sonra, hastaların %10'unda (135 hastadan 14'ü) HBS semptomlarının yeniden belirdiği (rebound; başlangıç dönemine kıyasla semptom şiddetinin ağırlaşması) gözlenmiştir. Bu etkinin tüm doz düzeyleri arasında benzer olduğu bulunmuştur.

Uygulama şekli:
PİDREX ağızda dağılabilir tablet, ağıza yerleştirildikten sonra tükürük içerisinde kısa sürede dağılır ve kolaylıkla yutulabilir. Ağızda dağılabilir tablet kırılgan yapıda olduğu için, blister ambalajından çıkarıldıktan hemen sonra alınmalıdır. Tabletler aç ya da tok karnına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği :
Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağımlıdır. Kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın üzerinde olan hastalarda günlük dozun azaltılması gerekli değildir.

Hemodiyaliz hastalarında ya da şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda PİDREX kullanımı üzerinde çalışma yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği :
Emilen ilacın yaklaşık %90'ı böbrekler yoluyla atıldığı için, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltımı gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon :
Güvenlilik ve etkinlik üzerinde veri bulunmadığı için, çocuklarda ve 18 yaşından küçük ergenlerde PİDREX kullanımı önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:
PİDREX'in eliminasyon yarı ömrü, yaşlılarda daha uzundur (bkz. Bölüm 5.2).

Tourette hastalığı

Pediyatrik popülasyon:
Bu popülasyonda güvenlilik ve etkinlik belirlenmemiş olduğu için, çocuklarda ve 18 yaşından küçük ergenlerde PİDREX kullanımı önerilmemektedir. Bu hastalıktaki negatif yarar-risk dengesi nedeniyle, PİDREX, Tourette hastalığı olan çocuk ve ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

4.3 Kontrendikasyonlar
Etkin maddeye ya da ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Böbrek yetmezliği olan bir hastaya PİDREX reçete edilirken, Bölüm 4.2'de açıklanan doğrultuda bir doz azaltımı önerilir.

Halusinasyonlar
Halusinasyonların dopamin agonistleri ve levodopa tedavilerinin bir yan etkisi olduğu bilinmektedir. Hastalar, halusinasyonların (çoğunlukla görsel) oluşabileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

Diskinezi
İlerlemiş Parkinson hastalığında levodopa ile kombinasyon tedavisinde, PİDREX'in başlangıçtaki titrasyonu sırasında diskinezi ortaya çıkabilir. Eğer diskinezi ortaya çıkarsa, levodopa dozu azaltılmalıdır.

Ani uyku çökmeleri ve somnolans
Pramipeksol, özellikle Parkinson hastalarında, somnolans ve ani uyku çökmesi episodlarıyla ilişkilendirilmiştir. Seyrek olarak, günlük yaşam aktiviteleri esnasında ani uyku çökmesi bildirilmiştir; bu durum, bazı olgularda farkında olmaksızın ya da uyarıcı belirtiler bulunmaksızın ortaya çıkabilir. Hastalar bu konu hakkında bilgilendirilmeli ve PİDREX tedavisi sırasında araba kullanırken ya da makine çalıştırırken dikkatli olmaları söylenmelidir. Somnolans ve/veya ani uyku çökmesi episodu geçiren hastalar araba kullanma ya da makine çalıştırma gibi işlerden uzak durmalıdır. Bundan başka, dozun azaltılması ya da tedavinin sonlandırılması gündeme getirilebilir. Olası aditif etkiler nedeniyle, hastalar pramipeksol ile birlikte başka sedatif ilaçlar ya da alkol alıyorlar ise dikkatli olmaları yönünde uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5, 4.7 ve 4.8).

İmpuls kontrol bozuklukları ve kompulsif davranışlar
Parkinson hastalığı için, PİDREX dahil dopamin agonistleriyle tedavi edilen hastalarda, patolojik kumar oynama, libido artışı ve hiperseksüalite bildirilmiştir. Ayrıca, hastalar ve hastaların bakım ve tedavisiyle ilgilenen kişiler, impuls kontrol bozuklukları ve kompulsif davranışlara ilişkin, çok aşırı yemek yeme ve kompulsif alışveriş gibi başka davranışsal semptomların oluşabileceği gerçeğinin farkında olmalıdırlar. Dozun azaltılması ya da basamaklı şekilde azaltılarak sonlandırılması gündeme getirilmelidir.

Psikotik bozuklukları olan hastalar
Psikotik bozuklukları olan hastalar dopamin agonistleriyle yalnızca, potansiyel yararların risklere karşı ağır bastığı durumlarda tedavi edilmelidir. Antipsikotik ilaçların pramipeksol ile birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Oftalmolojik izleme
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 postüral hipotansiyon riski nedeniyle, özellikle tedavi başlangıcında kan basıncının izlenmesi önerilir.

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

Huzursuz bacak sendromunda artış
Literatürdeki raporlar, huzursuz bacak sendromunda dopaminerjik ilaçlarla tedavinin, hastalığın artmasıyla sonuçlanabileceğine işaret etmektedir. Hastalığın artması ifadesiyle,

semptomların akşamları daha erken bir zamanda başlaması (hatta öğleden sonra), semptomlarda artış ve semptomların diğer ekstremiteleri de tutacak şekilde yayılması belirtilmektedir. Hastalıkta artış olayı, kontrollü bir klinik araştırmada, 26 hafta boyunca özel olarak incelenmiştir. Hastalıkta artış, pramipeksol grubundaki hastaların (N=152) %11.8'inde, plasebo grubundaki hastaların (N = 149) ise %9.4'ünde ortaya çıkmıştır. Artışa kadar geçen sürenin Kaplan-Meier analizinde, pramipeksol ile plasebo grupları arasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir.

Her bir tablet, 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva etmektedir; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

Mannitol çok düşük miktarda kullanıldığından ötürü herhangi bir yan etkiye neden olması beklenmez.

Bu tıbbi ürün az miktarda -her bir mg tablette, 100 mg'dan daha az- etanol (alkol) içerir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle 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 bağlanma ya da biyotransformasyon yoluyla eliminasyon üzerinde etkili olan diğer ilaçlar ile etkileşim olasılığı yok gibidir. Antikolinerjik ilaçlar esas olarak biyotransformasyon yoluyla elimine edildiğinden, etkileşim potansiyeli kısıtlıdır; ancak antikolinerjiklerle etkileşim incelenmemiştir. Selegilin ve levodopa ile farmakokinetik etkileşim bulunmamaktadır.

Aktif renal eliminasyon yolağı inhibitörleri/yarışmacıları
Simetidin premipeksolün renal klerensini, muhtemelen böbrek tübüllerindeki katyonik sekretuar transport sistemini inhibe ederek, yaklaşık %34 oranında azaltmıştır. Bu nedenle, simetidin, amantadin, meksiletin, zidovudin, sisplatin, kinin ve prokainamid gibi bu aktif renal eliminasyon yolağını inhibe eden, ya da bu yol ile elimine olan ilaçlar pramipeksol ile etkileşebilir ve pramipeksol klirensinde azalmaya yol açabilirler. Bu ilaçlar PİDREX ile birlikte uygulandığında, pramipeksol dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Levodopa ile kombinasyon
PİDREX levodopa ile kombinasyon şeklinde verilirken, levodopa dozunun azaltılması, ve PİDREX dozu artırılırken, diğer antiparkinson ilaçların dozlarının sabit tutulması önerilmektedir.

Aditif etki olasılığı nedeniyle, hastaların pramipeksol ile birlikte başka sedasyon yapıcı ilaçlar ya da alkol almaları durumunda dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4, 4.7 ve 4.8).

Antipsikotik ilaçlar
Eğer antagonistik etkiler bekleniyorsa, antipsikotik ilaçların pramipeksol ile birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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 kullanmalıdır.

Gebelik dönemi:
İnsanlarda gebelik ve laktasyon üzerindeki etkileri araştırılmamıştır.
Pramipeksol sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiş, ama sıçanlarda maternotoksik dozlarda embriyotoksik etki göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

PİDREX gebelik sırasında açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalıdır; yalnızca potansiyel yararları, fetüs üzerindeki olası riske ağır bastığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:
İnsanlarda pramipeksol tedavisinin prolaktin sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle, laktasyon inhibisyonu beklenmektedir. Pramipeksolün kadınlarda süte geçip geçmediği üzerinde çalışılmamıştır. Sıçanlarda etkin maddeye ait radyoaktivitenin sütteki konsantrasyonu, plazmadakinden daha yüksektir.

İnsanlar üzerinde veri bulunmaması nedeniyle, emzirme sırasında PİDREX kullanılmamalıdır. Ancak kullanımından kaçınılamıyor ise, emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite:
İnsan fertilitesi üzerinde çalışma yapılmamıştır. Pramipeksol hayvan çalışmalarında, bir dopamin agonistinden beklendiği şekilde, östrus döngülerini etkilemiş ve dişi fertilitesini azaltmıştır. Ancak bu çalışmalarda erkek fertilitesine yönelik, doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler gösterilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PİDREX araç kullanma ve makine işletme becerilerini önemli ölçüde etkileyebilir.

Halusinasyonlar ya da somnolans oluşabilir.

PİDREX ile tedavi edilmekte olan ve somnolans ve/veya ani uyku episodları geçiren hastalara, bu türlü tekrarlayıcı episodlar ve somnolans hali iyileşinceye kadar, araba kullanmaktan veya dikkat eksikliği nedeniyle kendilerini ya da başkalarını ağır yaralanma ya da ölüm riskine atabilecek aktivitelerden (örn. makine çalıştırma) uzak durmaları gerektiği söylenmelidir (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Beklenen advers reaksiyonlar
PİDREX kullanımı esnasında aşağıdaki advers reaksiyonlar beklenmektedir; anormal rüyalar, amnezi; çok aşırı yemek yeme, kompulsif alışveriş, hiperseksüalite ve patolojik kumar oynama gibi impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ilişkin davranışsal semptomlar; kalp yetmezliği, konfüzyon, konstipasyon, delüzyon, baş dönmesi, diskinezi, dispne, bitkinlik,

halusinasyonlar, baş ağrısı, hıçkırık, hiperkinezi, hiperfaji, hipotansiyon, uykusuzluk, libido bozuklukları, bulantı, paranoya, periferik ödem; pnömoni; kaşıntı, döküntü ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları; huzursuzluk, somnolans, ani uyku çökmesi, senkop; diplopi, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil görme bozuklukları; kusma; iştahta azalma dahil kilo kaybı, kilo artışı.

Pramipeksol verilen toplam 1,923 ve plasebo verilen toplam 1,345 hasta üzerinde yürütülen plasebo kontrollü araştırmaların toplu analizi temelinde, advers ilaç reaksiyonları her iki grupta da sık olarak bildirilmiştir. Pramipeksol alan hastaların %63'ü ve plasebo alan hastaların %52'si en az bir advers ilaç reaksiyonu bildirmiştir.

Liste 1 ve Liste 2'de, Parkinson hastalığı ve huzursuz bacak sendromunda yürütülen plasebo kontrollü klinik araştırmalardaki advers ilaç reaksiyonlarının sıklıkları verilmektedir. Bu listelerde bildirilen advers ilaç reaksiyonları, pramipeksol ile tedavi edilen hastaların %0.1 ya da daha fazlasında ortaya çıkan ve pramipeksol alan hastalarda plasebo alanlara göre anlamlı olarak daha sık bildirilmiş olan, ya da klinik önem taşıdığı kabul edilen olaylardır. Advers ilaç reaksiyonlarının büyük çoğunluğu hafif ile orta dereceli olmuş, genellikle tedavinin erken dönemlerinde başlamış, ve çoğu tedaviye devam edilmesine karşın kaybolma eğilimi göstermiştir.

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılarak, sistem-organ sınıfları içerisinde sıklık derecesi (reaksiyon geçirmesi beklenen hasta sayısı) başlığı altında listelenmiştir:

Çok yaygın	≥ 1/10
Yaygın	≥ 1/100 ila < 1/10
Yaygın olmayan	≥ 1/1,000 ila < 1/100
Seyrek	≥ 1/10,000 ila < 1/1,000
Çok seyrek	< 1/10,000

Parkinson hastalığında en yaygın advers reaksiyonlar

Parkinson hastalarında en yaygın (≥%5) olarak bildirilen ve pramipeksol tedavisinde plasebo ile olduğundan daha sık görülen advers ilaç reaksiyonları şunlardır; bulantı, diskinezi, hipotansiyon, baş dönmesi, somnolans, uykusuzluk, konstipasyon, halusinasyon, baş ağrısı ve bitkinlik. Somnolans insidansı, günde 1.5 mg pramipeksol tuzun üstündeki dozlarda artmaktadır (bkz. Bölüm 4.2). Levodopa ile kombinasyonda daha sık görülen bir advers ilaç reaksiyonu, diskinezi olmuştur. Tedavinin başlangıcında, özellikle pramipeksol çok hızlı titre edildiğinde, hipotansiyon ortaya çıkabilir.

Liste 1: Parkinson hastalığı:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan: Pnömoni

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Anormal rüyalar impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ilişkin davranışsal semptomlar, konfüzyon, halusinasyonlar, uykusuzluk,
Yaygın olmayan: Çok aşırı yemek yeme[1], kompulsif alışveriş, delüzyon, hiperfaji[1], hiperseksüalite, libido bozuklukları, paranoya, patolojik kumar oynama, huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş dönmesi, diskinezi, somnolans
Yaygın: Baş ağrısı
Yaygın olmayan: Amnezi, hiperkinezi, ani uyku çökmesi, senkop

Göz hastalıkları
Yaygın: Diplopi, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil görme bozuklukları

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği[1]

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Dispne, hıçkırık

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı
Yaygın: Konstipasyon, kusma

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları
Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, kaşıntı, döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Bitkinlik, periferik ödem

Araştırmalar
Yaygın: İştahta azalma dahil kilo kaybı
Yaygın olmayan: Kilo artışı

[1] Bu yan etki pazarlama sonrası deneyimde gözlenmiştir. %95 kesinlikle sıklık kategorisi yaygın olmayandan daha büyük değildir, ama 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.

Huzursuz bacak sendromunda en yaygın advers reaksiyonlar

Pramipeksol ile tedavi edilen huzursuz bacak sendromu hastalarında en yaygın (≥%5) olarak bildirilen advers ilaç reaksiyonları şunlardır; bulantı, baş ağrısı, baş dönmesi ve bitkinlik. Bulantı ve bitkinlik, PİDREX ile tedavi edilen kadın hastalarda, erkek hastalara kıyasla daha sık bildirilmiştir (sırasıyla %20.8 ve %10.5'e karşı %6.7 ve %7.3).

<u>Liste 2: Huzursuz bacak sendromu:</u>

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan: Pnömoni[1]

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Anormal rüyalar, uykusuzluk
Yaygın olmayan: Çok aşırı yemek yeme, kompulsif alışveriş, hiperseksüalite ve patolojik kumar oynama gibi impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ilişkin davranışsal semptomlar[1]; konfüzyon,delüzyon[1], halusinasyonlar, hiperfaji[1], libido bozuklukları, paranoya[1], huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans
Yaygın olmayan: Amnezi[1,], diskinezi, hiperkinezi[1], ani uyku çökmesi, senkop

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Diplopi, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil görme bozuklukları

Kardiyak hastalıklar
Yaygın olmayan: Kalp yetmezliği[1]

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediyastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Dispne, hıçkırık

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı
Yaygın: Konstipasyon, kusma

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları
Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık, kaşıntı, döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Bitkinlik
Yaygın olmayan: Periferik ödem

Araştırmalar
Yaygın olmayan: İştahta azalma dahil kilo kaybı, kilo artışı

[1] Bu yan etki pazarlama sonrası deneyimde gözlenmiştir. %95 kesinlikle sıklık kategorisi yaygın olmayandan daha büyük değildir, ama daha düşük olabilir. Bu yan etki pramipeksol ile tedavi edilen 1,395 huzursuz bacak sendromu hastasından oluşan klinik araştırma veritabanında bulunmadığı için kesin bir sıklık tahmini yapılması mümkün değildir.

Somnolans
Pramipeksol somnolans ile yaygın ölçüde ilişkili, gündüzleri aşırı somnolans ve ani uyku çökmesi episodlarıyla seyrek ölçüde ilişkili bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Libido bozuklukları
PİDREX libido bozuklukları (artma ya da azalma) ile, seyrek ölçüde ilişkili olabilir.

İmpuls kontrol bozuklukları ve kompülsif davranışlar
Parkinson hastalığı için, PİDREX dahil dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastaların, özellikle yüksek dozlarda olmak üzere, patolojik kumar oynama, libido artışı ve hiperseksüalite bulguları sergiledikleri ve bu tabloların genellikle dozun azaltılması ya da tedavinin sonlandırılmasıyla geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

3,090 Parkinson hastasını kapsayan, kesitsel, retrospektif bir tarama ve olgu-kontrol çalışmasında, dopaminerjik ya da non-dopaminerjik tedavi görmekte olan tüm hastaların %13.6'sında, son altı ay içerisinde bir impuls kontrol bozukluğuna ilişkin semptomlar ortaya çıkmıştır. Gözlenen belirtiler arasında, patolojik kumar oynama, kompulsif alışveriş, çok aşırı yemek yeme ve kompulsif cinsel davranış (hiperseksüalite) bulunmaktaydı. İmpuls kontrol bozukluklarına yönelik olası bağımsız risk faktörleri arasında dopaminerjik ilaçlar ve yüksek dozlarda dopaminerjik tedavi, daha genç yaş (≤65), evli olmama ve hastanın bildirimine göre ailede kumar davranışları öyküsü bulunmaktaydı.

Kalp yetmezliği
Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde, hastalarda pramipeksol ile kalp yetmezliği bildirilmiştir. Bir farmakoepidemiyoloji çalışmasında pramipeksol kullanımı, bu ilacın kullanılmamasına kıyasla, kalp yetmezliği riskinde artış ile ilişkiliydi (gözlenen risk oranı 1.86; %95 GA, 1.21-2.85).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

Bir dopamin agonisti doz aşımı için belirlenmiş bir antidot bulunmamaktadır. Eğer santral sinir sistemi stimülasyonu bulguları var ise, bir nöroleptik ajan endike olabilir. Doz aşımı tedavisinde gastrik lavaj, intravenöz sıvılar, aktif tıbbi kömür uygulaması 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

Bir non-ergo dopamin agonisti olan pramipeksol, dopamin D2 ailesi reseptörlerine yüksek bir selektivite ve spesifite ile bağlanır; bunlar arasında D3 reseptörlerine karşı seçici bir afinite gösterir ve tam bir intrinsik aktiviteye sahiptir.

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

Pramipeksolün huzursuz bacak sendromu tedavisindeki etki mekanizması bilinmemektedir. Nörofarmakolojik veriler, primer olarak dopaminerjik sistemle etkileşimi düşündürmektedir.

Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, prolaktinde doza bağlı bir azalma gözlenmiştir. PİDREX uzatılmış salımlı tablet formülasyonunun, günde 3.15 mg pramipeksol baza kadar (4.5 mg tuz), önerilenden daha hızlı titre edildiği (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 hastalığındaki klinik araştırmalar:

Pramipeksol hastalarda idiyopatik Parkinson hastalığının bulgu ve semptomlarını hafifletir. Plasebo kontrollü klinik araştırmalarda yaklaşık 1,800 Hoehn ve Yahr evre I-V hasta pramipeksol ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların yaklaşık 1,000 kadarı daha ileri evrelerdeydi, eşzamanlı levodopa tedavisi almaktaydı ve motor komplikasyonlar gelişmişti.

Parkinson hastalığının erken ve ileri dönemlerinde yürütülen kontrollü klinik araştırmalarda, pramipeksolün etkinliği yaklaşık altı ay süreyle kalıcı olmuştur. Üç yıldan daha uzun süren açık tasarımlı idame çalışmalarında, etkinliğin azalmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

İki yıl süreli, kontrollü, çift-kör bir klinik araştırmada pramipeksol ile başlangıç tedavisi, levodopa ile başlangıç tedavisine kıyasla, motor komplikasyonların ortaya çıkışını anlamlı olarak geciktirmiş ve oluşumlarını azaltmıştır. Pramipeksol ile motor komplikasyonlardaki bu gecikme, levodopa ile motor fonksiyonlarda görülen daha büyük düzelme (UPDRS skorundaki ortalama değişim ile ölçüldüğü üzere) ile karşılıklı değerlendirilmelidir. Halusinasyonlar ve somnolansın bütünsel insidansı, pramipeksol grubunda doz artırım fazında genel olarak daha yüksekti; ancak idame döneminde anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı. Parkinson hastalarında pramipeksol tedavisi başlatılırken bu noktalar dikkate alınmalıdır.

Avrupa İlaç Ajansı, Parkinson hastalığı için pediyatrik popülasyonun tüm alt-gruplarında PİDREX ile yapılan çalışma sonuçlarının sunulması zorunluluğunu kaldırmıştır (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

Huzursuz bacak sendromunda klinik araştırmalar:

Pramipeksolün etkinliği, plasebo kontrollü dört araştırma kapsamında, orta dereceli ile çok şiddetli huzursuz bacak sendromu olan yaklaşık 1,000 hasta üzerinde değerlendirilmiştir.

Huzursuz Bacak Sendromu Derecelendirme Skalası (IRLS) ve Global Klinik Düzelme İzlenimi (CGI-I)'da başlangıca göre ortalama değişim, birincil etkinlik sonlanım ölçümleriydi. Her iki birincil sonlanım noktasında da, 0.25 mg, 0.5 mg ve 0.75 mg pramipeksol tuz dozlarından oluşan pramipeksol doz gruplarında, plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gözlendi. On iki haftalık tedaviden sonra, başlangıç dönemindeki IRLS skoru, plasebo ile 23.5'ten 14.1 puana, pramipeksol ile (dozlar kombine edilmiş) 23.4'ten 9.4'e düzelme gösterdi. Uyarlanmış ortalama farklılık -4.3 puan oldu (%95 GA: -6.4 - -2.1 puan, p değeri < 0.0001). CGI-I yanıt verici hasta oranları (düzelme fazla, düzelme çok fazla), plasebo ve pramipeksol için, sırasıyla %51.2 ve %72.0 oldu (%20 farklılık, %95 GA: %8.1 - %31.8, p < 0.0005). Etkinlik, tedavinin ilk haftasından sonra, günde 0.088 mg baz (0.125 mg tuz) ile gözlendi.

Üç hafta süreli, plasebo kontrollü bir polisomnografi çalışmasında PİDREX, yatakta geçirilen süre içindeki periyodik bacak hareketlerinin sayısını anlamlı şekilde azaltmıştır.

Uzun dönemli etkinlik plasebo kontrollü bir klinik araştırmada değerlendirilmiştir. Yirmi altı haftalık tedaviden sonra IRLS total skorunda, pramipeksol ve plasebo gruplarında, sırasıyla 13.7 ve 11.1 puanlık uyarlanmış ortalama azalma vardı. Bu değerler, -2.6 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama tedavi farklılığına karşılık gelmektedir (p = 0.008). CGI-I yanıt verici hasta oranları (düzelme fazla, düzelme çok fazla), plasebo ve pramipeksol grupları için, sırasıyla %50.3 (80/159) ve %68.5 (111/162) oldu (p = 0.001). Bu değerler 6 hastalık bir tedavi edilmesi gereken sayıya (NNT) karşılık gelmektedir (%95 GA: 3.5 - 13.4).

Avrupa İlaç Ajansı, huzursuz bacak sendromu için pediyatrik popülasyonun bir ya da daha fazla alt-grubunda PİDREX ile yapılan çalışma sonuçlarının sunulması zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz. Bölüm 4.2).

Tourette hastalığı klinik araştırması:

Tourette hastalığı olan 6-17 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda pramipeksolün etkinliği (0.0625-0.5 mg/gün), 6 hafta süreli, çift-kör, randomize, plasebo kontrollü, esnek dozlu bir çalışmada değerlendirilmiştir. Toplam 63 hasta randomize edildi (43 pramipeksole, 20 plaseboya). Birincil sonlanım noktası, Yale Global Tik Şiddeti Skalası (YGTSS)'nin Total Tik Skoru (TTS)'de başlangıç dönemine göre değişim idi. Pramipeksol ile plaseboya kıyasla, ne birincil sonlanım noktası için ne de ikincil etkinlik sonlanım noktalarının herhangi biri için (YGTSS total skoru, Hastanın Global Düzelme İzlenimi (PGI-I), Global Klinik Düzelme İzlenimi (CGI-I) ve Global Klinik Hastalık Şiddeti İzlenimi (CGI-S)) farklılık gözlenmedi. Pramipeksol grubundaki hastaların en az %5'inde ortaya çıkan ve pramipeksol ile tedavi edilen hastalarda plasebo alanlara göre daha sık gözlenen advers olaylar şunlardı; baş ağrısı (%27.9, plasebo %25.0), somnolans (%7.0, plasebo %5.0), bulantı (%18.6, plasebo %10.0), kusma (%11.6, plasebo %0.0), üst abdominal ağrı (%7.0, plasebo %5.0), ortostatik hipotansiyon (%9.3, plasebo %5.0), miyalji (%9.3, plasebo %5.0), uyku bozukluğu (%7.0, plasebo %0.0), dispne (%7.0, plasebo %0.0), ve üst solunum yolu enfeksiyonu (%7.0, plasebo %5.0). Pramipeksol almakta olan hastalarda çalışma ilacının kesilmesiyle sonuçlanan diğer önemli advers olaylar, konfüzyonal durum, konuşma bozukluğu ve klinik tablonun ağırlaşması olmuştu (bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Pramipeksol oral uygulama sonrasında hızla ve tamamen emilir. Mutlak biyoyararlanım % 90'dan büyüktür ve maksimum plazma konsantrasyonlarına 1 ile 3 saat arasında ulaşılır. Besinlerle birlikte uygulama emilim miktarını azaltmaz, ancak emilim hızını azaltır. 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 :
Pramipeksolün değişmemiş halde böbrek yolundan atılması, majör eliminasyon yoludur. ^{14}C ile işaretli bir dozun yaklaşık %90'ı böbrekler ile atılırken, feçeste %2'den az bulunur.

Pramipeksolün total klerensi 500 mL/dk civarında ve renal klerensi ise 400 mL/dk civarındadır. Eliminasyon yarı ömrü (t½), 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 etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

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

Böbrek yetmezliği:
Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağımlıdır ve kreatinin klerensiyle sıkı bir şekilde ilişkilidir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda yürütülen bir farmakokinetik çalışma temelinde, kreatinin klerensi 50 mL/dk'nın üzerinde olan Parkinson hastalarında ve kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın üzerinde olan huzursuz bacak sendromu hastalarında günlük dozun azaltılması gerekli değildir (ayrıntılı bilgi için bkz. 4.2)

Karaciğer yetmezliği:
Emilen ilacın yaklaşık %90'ı böbrekler yoluyla atıldığı için, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltımının gerekli olduğu düşünülmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında pramipeksolün esas olarak MSS'de ve dişi üreme sisteminde, muhtemelen pramipeksolün abartılı bir 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 reprodüktif fonksiyonlar üzerindeki olası etkileri sıçanlar ve tavşanlar üzerinde araştırılmıştır. Pramipeksol sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik değildi, ama sıçanlarda maternotoksik dozlarda embriyotoksik idi. Seçilen hayvan türleri ve araştırılan parametrelerin kısıtlı olması nedeniyle, pramipeksolün gebelik ve dişi fertilitesi üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır.

Sıçanlarda cinsel gelişmede gecikme gözlenmiştir (prepusyumun separasyonu ve vajinanın açılması). Bu durumun insanlarla olan ilintisi bilinmemektedir.

Pramipeksol genotoksik değildir. Bir karsinojenisite 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 2 yıllık bir albino fare karsinojenisite çalışmasında, ne de araştırılan diğer türlerde gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)
Polivinil prolidon
Krospovidon
Sukraloz (E955)
Portakal aroması
Sodyum stearil fumarat
Etil alkol
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutuda, soyulabilir Al folyo/Al blisterde 100 adet ağızda dağılan 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü" yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

Madde 4.2'ye bakınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : 34460 İstinye - İstanbul
Tel No : (212) 362 18 00
Faks No : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

253/63

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

24.09.2013

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ