

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEXOLA® ER 4.5 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir uzatılmış salımlı tablet;

3.15 mg pramipeksol eşdeğer 4.5 mg pramipeksol dihidroklorür monohidrat) içerir.

DİKKAT:

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

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddelerin tam listesi için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet

Tabletler beyaz-kırık beyaz renkli, oval şekillidir. Tabletin bir yüzeyinde P5 kodu, diğer yüzeyinde Boehringer Ingelheim firma sembolü basılıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet, erişkinlerde, idiyopatik Parkinson hastalığında belirti ve semptomların tedavisinde, tek başına (levodopa olmadan) veya levodopa ile birlikte kullanılmak üzere, endikedir. Yani, hastalık sürecinde, levodopanın etkisini kaybettiği veya değişken hale gelip terapötik etkinin dalgalanmalar gösterdiği geç dönemlere kadar (doz sonu veya "on-off" dalgalanmaları) kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

PEXOLA® 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) başlangıç dozundan itibaren basamaklı olarak 5-7 günde bir artırılmalıdır. Hastada tolere edilemeyen istenmeyen etkiler görülmedikçe, doz titrasyonu maksimum terapötik etkinin elde edilebileceği şekilde yapılmalıdır.

| PEXOLA® ER uzatılmış salımlı doz arttırma tablosu | | |
|--|---------------------|---------------------|
| 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 PEXOLA® Tablet almakta olan hastalar, ertesi sabah başlamak üzere, aynı günlük dozda PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablete geçiş yapabilirler. PEXOLA® 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 sonraki 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. Hastanın bireysel reaksiyonlarına göre, PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet dozunun yükseltilmesi ve idame tedavisi sırasında levodopa dozunun azaltılması önerilir (bkz. 4.5).

Doz unutulması:

Bir doz atlanırsa, PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet, atlanan dozun alınacağı zamandan sonra 12 saat içinde alınmalıdır. 12 saatten sonra unutulmuş doz atlanmalı ve bir sonraki doz alınması gereken zamanda kullanılmalıdır.

Tedavinin sonlandırılması:

Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesi nöroleptik malign sendrom gelişmesine yol açabilir.

PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet 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 basamaklı olarak azaltılmalıdır (bkz. 4.4).

Uygulama şekli:

Uzatılmış salımlı (ER) tabletler su ile 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) PEXOLA® 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 baza) kadar artırılmalıdır .

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

Eğer idame tedavisi esnasında böbrek fonksiyonları azalır, 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. Bununla birlikte, karaciğer yetmezliğinin PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkileri araştırılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tabletin çocuklar ve 18 yaşına kadar ergenlerdeki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Pediyatrik popülasyonda, Parkinson hastalığında PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet kullanımının geçerliliği yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tabletin, pramipeksol ya da ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık halinde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği olan Parkinson hastası bir hastaya PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tabletin reçete edilirken, "Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde (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:

İleri Parkinson hastalarında, levodopa ile kombinasyon tedavisi uygulanıyorsa, PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tabletin başlangıç doz titrasyonu sırasında diskinezi oluşabilir. Eğer diskinezi ortaya çıkarsa, levodopa dozu azaltılmalıdır.

Ani başlayan uyku ve somnolans:

PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tabletin, özellikle Parkinson hastalarında, somnolans ve ani başlayan uyku olayları ile ilişkili bulunmuştur. Günlük aktiviteler sırasında ve bazı vakalarda hiçbir uyarı belirtisi vermeden ortaya çıkan ani başlayan uyku nöbetleri yaygın olmayan sıklıkta bildirilmiştir. 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, prmpieksol 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 ve kompulsif davranışlar:

Patolojik düzeyde kumar oynama, libido artışı ve hiperseksüelite, PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet dahil, dopamin agonistleri ile tedavi edilen Parkinson hastalarında bildirilmiştir. Ayrıca, hastalar ve hastaya bakan kişiler, aşırı yemek yeme veya kompulsif alışveriş yapma gibi impuls ve içgüdü kontrol bozukluklarının diğer davranışsal semptomlarının da görülebileceği konusunda uyarılmalıdır. Doz azaltılması veya basamaklı olarak tedavinin sonlandırılması 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. PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet ile birlikte antipsikotik ilaçların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. 4.5).

Oftalmolojik izlem:

Düzenli aralıklarla oftalmik izlem önerilir. Ayrıca görme bozukluklarının ortaya çıkması halinde klinik izleme yapılmalıdır.

Şiddetli kardiyovasküler hastalık:

Şiddetli kardiyovasküler hastalık durumunda dikkatli olunmalıdır. Dopaminerjik tedavi ile ilişkili genel 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).

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. Antikolinerjikler asıl olarak biyotransformasyon ile elimine edildiği için, etkileşim potansiyeli düşüktür. Bununla birlikte, antikolinerjiklerle etkileşim konusu çalışılmamıştır. Selejilin ve levodopa ile farmakokinetik bir etkileşim göstermez.

Aktif renal eliminasyon yolağı inhibitör/kompetitörleri:

Simetidin muhtemelen renal tübüllerdeki katyonik sekretuar transport sistemini inhibe ederek, pramipeksolün renal klerensini 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 PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet ile eş zamanlı kullanılması halinde pramipeksol dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Levodopa ile kombinasyon:

PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet, levodopa ile eşzamanlı veriliyorsa, levodopa dozunun azaltılması ve PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet dozu artırılırken diğer antiparkinson ilaçların dozlarının sabit tutulması önerilmektedir.

Additif etki olasılığı nedeniyle, hastaların PEXOLA® 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.

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:

İnsanlarda gebelik üzerindeki etkileri araştırılmamıştır.

Pramipeksol sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiş, ama sıçanlarda maternotoksik dozlarda embriyotoksik etki göstermiştir (bkz. 5.3).

PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet gebelik döneminde, sadece potansiyel yararları, fetüs üzerindeki olası risklerine ağır bastığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

PEXOLA® uzatılmış salımlı tabletin laktasyon dönemindeki etkileri araştırılmamış ve süte geçip geçmediği üzerinde çalışılmamıştır. Sıçanlarda etkin madde ile ilişkili radyoaktivitenin sütteki konsantrasyonu, plazmadakinden daha yüksek-bulunmuştur.

İnsanlarda PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet tedavisinin prolaktin sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle, laktasyonun inhibisyonu beklenir. İnsanlarla ilgili veriler olmadığı için, emzirme döneminde PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet 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 çalışmalar, erkek fertilitesine yönelik, doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler gösterilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

Halüsinasyonlar veya somnolans ortaya çıkabilir.

PEXOLA® uzatılmış salımlı tablet ile tedavi edilen ve somnolans ve/veya ani uyku olayları yaşayan hastalar, 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

Beklenen advers etkiler:

PEXOLA® uzatılmış salımlı tablet kullanımı ile şu advers etkiler beklenir: anormal rüyalar, amnezi, aşırı yeme, kompulsif alışveriş, hiperseksüelite ve patolojik kumar gibi impuls ve içgüdü kontrol bozuklukları, kardiyak yetmezlik, konfüzyon, konstipasyon, delüzyon, baş dönmesi, diskinezi, dispne, aşırı yorgunluk, halüsinasyonlar, baş ağrısı, hıçkırık, hiperkinezi, hiperfaji, hipotansiyon, uykusuzluk, libido bozuklukları, bulantı, paranoya, periferik ödem, pnömoni, prurit, döküntü ve diğer hipersensitivite reaksiyonları; huzursuzluk, somnolans, ani başlayan uyku, senkop, diplopi, görme bulanıklığı ve görme keskinliğinde azalma gibi görme bozuklukları, kusma, iştah azalması dahil kilo kaybı, kilo artışı.

Toplam olarak 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.

Aşağıda bildirilen advers ilaç etkileri, pramipeksol ile tedavi edilen hastaların %0.1 veya daha fazlasında görülen, plaseboya göre pramipeksol alan hastalarda anlamlı oranda daha fazla bildirilen veya klinik önemi olduğu düşünülen olaylardır. Advers etkilerin çoğu hafif ila orta derecedir, genellikle tedavinin erken dönemlerinde başlar ve tedavinin devamında ortadan kalkma eğilimindedir.

Aşağıda verilen advers etkiler, sistem organ sınıfları içinde ve şu sıklık tanımlarıyla bildirilmiştir:

| | |
|----------------|---------------------------------|
| 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, plaseboya göre pramipeksol grubunda daha fazla görülen ve en sık bildirilen ($\geq 5\%$) advers ilaç etkileri şunlardır: bulantı, diskinezi, hipotansiyon, baş dönmesi, somnolans, uykusuzluk, konstipasyon, halüsinasyon, baş ağrısı ve aşırı yorgunluk hali. 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.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Pnömoni

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anormal rüyalar, impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonları yansıtan davranış semptomları^{*}, konfüzyon, halüsinasyonlar, uykusuzluk

Yaygın olmayan: Çok aşırı yemek yeme¹, kompulsif alışveriş^{*}, delüzyon, hiperfaji¹, hiperseksüelite^{*}, 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 hastalıkları:

Yaygın olmayan: Kardiyak yetmezlik¹

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal 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 advers etki pazarlama sonrası deneyimlerde gözlenmiştir. %95 kesinlikle, “yaygın olmayan” kategorisinden daha sık değildir, ancak sıklık düzeyi daha düşük olabilir. Parkinson hastası olan ve pramipeksol tedavisi uygulanan 2.762 kişiyi içine alan bir klinik çalışma veri bankasında, advers etki oluşmadığı için, kesin bir sıklık tahmini yapmak mümkün olmamıştır.

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:

PEXOLA[®] ER uzatılmış salımlı tablet, libido bozuklukları (artma ya da azalma) ile yaygın olmayan sıklıkta ilişkili bulunmuştur.

İmpuls kontrol bozuklukları ve kompulsif davranışlar:

Parkinson hastalığı için, PEXOLA[®] ER uzatılmış salımlı tablet 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. 4.4).

3,090 Parkinson hastasını kapsayan enine kesitli (cross-sectional), retrospektif taramalı ve olgu-kontrollü (case-control) çalışmasında, dopaminerjik veya nondopaminerjik tedavi alan tüm hastaların %13.6’nda, geçmişteki 6 ay içinde impuls kontrol bozukluklarına ait semptomlar görülmüştür. Gözlenen belirtiler arasında, patolojik kumar oynama, kompulsif alışveriş, aşırı yemek yeme ve kompulsif seksüel davranışlar (hiperseksüalite) bulunur. İmpuls kontrol bozuklukları açısından olası bağımsız risk faktörleri arasında, dopaminerjik tedavi, 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.

Kardiyak yetmezlik:

Pramipeksol tedavisi alan hastalarda klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlerde kardiyak yetmezlik bildirilmiştir. Farmakoepidemiolojik bir çalışmada, pramipeksol kullanımı, pramipeksol kullanmayan hastalara göre kardiyak yetmezlik riski ile daha fazla ilişkilendirilmiştir (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 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

PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tabletin etkin maddesi olan 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.

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

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen bir klinik araştırmada, PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet formülasyonu, önerilen, günde 3.15 mg baza (4.5 mg tuza) kadar dozlardan daha hızlı titre edildiğinde (her 3 günde bir), kan basıncı ve kalp hızında artış gözlenmiştir. Böyle bir etki, hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda gözlenmemiştir.

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. Bunun dışında, daha ileri evrede yaklaşık 1000 hasta 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 idame çalışmalarında, etkililiğin azaldığını gösteren bir belirti bulunmamıştır.

2 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 fazla iyileşmeye karşı dengelenmelidir (UPDRS skorundaki ortalama değişiklik ile ölçülür). Halüsinasyon ve somnolans genel insidensi pramipeksol grubunun yükselme fazında genellikle daha yüksektir. Bununla birlikte, idame fazı boyunca arada anlamlı bir fark yoktur. Parkinson hastalarında pramipeksol tedavisine başlarken bu noktalar değerlendirilmelidir.

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

PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tabletlerin plaseboya üstünlüğü, erken evre Parkinson hastası olan toplam 539 gönüllüyü kapsayan çift kör, plasebo kontrollu bir çalışmada, 18 haftalık tedaviden sonra hem primer (UPDRS Bölüm II+III skoru) ve hem de ana sekonder (CGI-I ve PGI-I cevap veren oranı) etkililik son noktaları ile gösterilmiştir. Etkililiğin idamesi 33 hafta süre ile tedavi edilen hastalarda gösterilmiştir. PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tabletin, pramipeksol çabuk salım tabletlere göre daha az etkili olmadığı, 33. haftada UPDRS Bölüm II+III skorları ile yapılan değerlendirmelerle gösterilmiştir.

İlerlemiş Parkinson hastası olan ve eşzamanlı olarak levodopa kullanan toplam 517 hastayı kapsayan çift kör, plasebo kontrollu bir çalışmada, PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tabletin 18 haftalık tedaviden sonra plaseboya göre üstünlüğü, hem primer (UPDRS Bölüm II+III skoru) ve hem de ana sekonder (off-zamanı) etkililik sonlanma noktalarında gösterilmiştir.

PEXOLA® çabuk salım tabletten, aynı günlük dozda PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablete ertesi gün geçişin etkililik ve tolerabilitesi, erken dönemli Parkinson hastalığı olan kişiler üzerinde yürütülen çift-kör bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablete geçiş yapan 103 hastanın 87'sinde etkililik sürekli olmuştur. Bu 87 hastanın %82.8'i dozunu değiştirmemiş, %13.8'i arttırmış ve %3.4'ü ise azaltmıştır.

UPDRS Bölüm II+III skorlarında etkililiğin sürekliliği kriterini karşılamayan 16 hastanın yarısında, başlangıca göre değişim klinik olarak önemli şekilde değerlendirilmemiştir. PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablete geçiş yapan sadece bir hastada, ilaca bağlı advers olay gelişmiş ve hasta çalışmadan ayrılmıştır.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), Parkinson hastalığında pediyatrik popülasyonun tüm alt gruplarında PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sağlama zorunluluğunu kaldırmıştır (bkz. 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

Bir Faz I çalışmasında, pramipeksol çabuk salımlı ve uzatılmış salımlı tabletler açlık durumunda değerlendirilmiştir. Aynı günlük dozlar kullanılarak, günde bir kez kullanılan PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet ve günde üç kez kullanılan PEXOLA® çabuk salım tablet ile, minimum ve pik plazma konsantrasyonu (C_{min} , C_{max}) ve maruziyet (AUC) eşdeğer bulunmuştur.

Günde bir kez kullanılan PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tablet uygulaması, günde üç kez pramipeksol çabuk salımlı tablet uygulaması ile karşılaştırıldığında, 24 saat boyunca pramipeksol plazma konsantrasyonunda daha az sıklıkta dalgalanmalara yol açar.

PEXOLA® uzatılmış salımlı (ER) tablet ile maksimum plazma konsantrasyonlarına 6 saat civarında ulaşılır. Devamlı kullanımda maruziyet kararlı durumuna en geç 5 günde ulaşır.

Genel olarak, besinler pramipeksolün biyoyararlanımını etkilemez. Yağdan zengin bir öğün yenmesi, sağlıklı gönüllülerde, doruk konsantrasyonda (C_{max}) tek doz uygulamasından sonra %24, çoklu doz uygulamasından sonra %20 civarında bir yükselme ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanında yaklaşık 2 saatlik bir gecikmeye neden olmuştur. Total

maruziyet (AUC) eşzamanlı yiyecek alımından etkilenmemiştir. C_{max} 'daki artış klinik açıdan önemli kabul edilmez. PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tabletin etkililik ve güvenliliğinin değerlendirildiği Faz III çalışmalarında, hastalara ilaçlarını alırken yemek durumunu dikkate almalarına gerek olmadığı söylenmiştir.

Vücut ağırlığının AUC üzerinde herhangi bir etkisi olmamasına rağmen, dağılım hacmini ve dolayısıyla pik konsantrasyonu (C_{max}) etkiler. Vücut ağırlığında 30 kg. azalma, C_{max} 'da %45 oranında artış ile sonuçlanır. Bununla birlikte, Parkinson hastalarında yürütülen Faz III çalışmalarında, vücut ağırlığının, PEXOLA® ER uzatılmış salımlı tabletin terapötik etkisi ve tolerabilitesi üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

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

Dağılım:

İnsanlarda pramipeksolün proteine 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. ^{14}C ile işaretli bir dozun yaklaşık %90'ı böbreklerle 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:

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

Böbrek yetmezliği:

Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağlıdır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında pramipeksolün temel olarak merkezi sinir sisteminde ve dışı 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

maternal toksik dozlarda embriyotoksik etki göstermiştir ~~idi~~. Hayvan türlerinin seçimi ve araştırılan parametrelerin sınırlı olmasına bağlı olarak, pramipeksolün gebelik ve erkek fertilitesi üzerindeki advers etkileri tam olarak ortaya çıkarılamamıştır.

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. Aynı çalışma, 2 mg/kg (tuz formu), ve daha yüksek dozlarda pramipeksolün 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 gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hipromelloz 2208

Mısır nişastası

Karbomer 941

Kolloidal silikon dioksit anhidr

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

PEXOLA®'yı nemden korumak için orijinal kutusu içerisinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PEXOLA® 4.5 mg ER uzatılmış salımlı tablet, Alu/Alu blister ambalajlarda 30 tablet içerir.

Bütün ambalaj büyüklükleri piyasaya verilmeyebilir.

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

Boehringer Ingelheim İlaç Ticaret A.Ş.
Büyükdere Cad., USO Center
No: 245, K: 13-14
34398 - Maslak, İSTANBUL

Tel: (0 212) 329 1100 Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

133/77

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.08.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ