Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/419/pradose-1-5-mg-tablet
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/N04BC

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PRADOSE 1.5 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet;

1.1 mg pramipeksol baza eşdeğer, 1.5 mg (S)-2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-propilamino-benzotiyazol dihidroklorür monohidrat (pramipeksol dihidroklorür monohidrat) içerir.

Yardımcı maddeler:
Mannitol 228 mg

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

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet
Her iki tarafı çentikli, beyaz ila beyaza yakın, kaplanmamış, yuvarlak tablettir. Çentiğin amacı tableti iki eşit doza bölmektir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PRADOSE idiyopatik Parkinson hastalığındaki bulgu ve belirtilerin tedavisinde endikedir. Monoterapi olarak ya da levodopa ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

PRADOSE idiyopatik huzursuz bacak sendromunun semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

(Tüm doz bilgileri, tuz formundaki pramipeksol üzerindendir).

Erişkinler

Parkinson hastalığı
Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
Günlük doz, üç eşit parçaya bölünmüş olarak (3 x) uygulanır.

Başlangıç tedavisi:
Dozaj, asağıda gösterildiği gibi, günde 0.375 mg'lık bir başlangıç dozundan 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.

PRADOSE Doz Artırma Şeması		
Hafta	*Toplam günlük doz (mg)*	*Tablet (mg)*
1	0.375	3 x 0.125
2	0.75	3 x 0.25
3	1.50	3 x 0.5

PRADOSE Tablet çentikli olup, iki eşit parçaya bölünebilir niteliktedir. Böylece yukarıdaki şemada yer alan 0.125 mg'lık doz, 0.250 mg'lık bir tablet ortadan ikiye bölünerek de alınabilir.

Eğer dozun daha da yükseltilmesi gerekli olursa, günlük doz, haftalık aralıklar ile 0.75 mg artırılmalıdır. Maksimum günlük doz 4.5 mg'dır.

<u>İdame tedavisi:</u>
Günlük bireysel dozlar, 0.375 mg ile maksimum 4.5 mg aralığında olmalıdır. Yürütülen temel klinik araştırmalardaki doz artırımı sırasında, hastalığın gerek erken gerekse ileri dönemlerinde, etkinlik günde 1.5 mg'lık doza başlanıldığında gözlenmiştir. Bu gözlem, bazı hastalar için günde 1.5 mg'dan yüksek dozların ek terapötik yararlar sağlayabileceğini dışlamamaktadır. Bu durum özellikle, hastalığı ileri düzeyde olan ve levodopa tedavisinin azaltılması amaçlanan kişiler için geçerlidir.

<u>Tedavinin sonlandırılması:</u>
Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesi nöroleptik malign sendrom gelişimine yol açabilir.

PRADOSE tablet, günlük doz 0.75 mg'a düşünceye kadar günde 0.75 mg, daha sonrasında ise günde 0.375 mg azaltılarak, basamak tarzında sonlandırılmalıdır.

<u>Eş-zamanlı levodopa tedavisi alan hastalarda dozaj:</u>
Eş-zamanlı levodopa tedavisi almakta olan hastalarda, PRADOSE ile gerek doz artırımı gerekse idame tedavisi sırasında, levodopa dozunun azaltılması önerilir. Bu doz azaltımı, aşırı dopaminerjik uyarıdan kaçınmak amacıyla gerekli olabilir.

Uygulama şekli:
Tabletler ağız yolundan alınmalı ve su ile yutulmalıdır. Tabletler aç ya da tok karına 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 PRADOSE Tablet dozu, iki bölünmüş doz şeklinde uygulanmalı ve günde iki kez 0.125 mg ile başlanmalıdır (0.25 mg/gün). Günlük maksimum 2.25 mg pramipeksol dozu aşılmamalıdır.

Kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın altındaki hastalarda günlük PRADOSE Tablet dozu, günde tek doz şeklinde uygulanmalı ve günde 0.125 mg ile başlanmalıdır. Günlük maksimum 1.5 mg pramipeksol dozu aşılmamalıdır.

İdame tedavisi esnasında böbrek fonksiyonları azalır ise, günlük PRADOSE Tablet dozu, kreatinin klerensindeki azalma ile aynı oranda azaltılır; örn., eğer kreatinin klerensi %30 azalır ise, günlük PRADOSE 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 azaltımının gerekli olduğu düşünülmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:
PRADOSE'un çocuklar ve 18 yaşına kadar adolesanlardaki etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

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

Huzursuz bacak sendromu
Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

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

PRADOSE Doz Artırma Şeması	
Titrasyon aşaması	Günde bir kez, gece dozu (mg)
1	0.125
2*	0.25
3*	0.50
4*	0.75
*Gerek duyulursa	

PRADOSE Tablet çentikli olup, iki eşit parçaya bölünebilir niteliktedir.

Tedavinin sonlandırılması:
PRADOSE, doz basamak tarzında azaltılmaksızın 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:
Tabletler ağız yolundan alınmalı ve su ile yutulmalıdır. Tabletler aç ya da tok karına alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
PRADOSE'un eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağımlıdır ve kreatinin klerensiyle sıkı bir şekilde ilişkilidir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda yürütülen bir farmakokinetik çalışma temelinde, kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın üzerinde olan hastalarda günlük dozun azaltılması gerekli değildir. PRADOSE'un böbrek yetmezliği olan huzursuz bacak sendromlu hastalardaki kullanımı üzerinde çalışma bulunmamaktadır.

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

Pediyatrik popülasyon:
PRADOSE'un çocuklar ve 18 yaşına kadar adolesanlardaki etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

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

4.3 Kontrendikasyonlar
PRADOSE pramipeksol ya da ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık halinde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Böbrek yetmezliği olan bir hastaya PRADOSE reçete edilirken, Pozoloji ve uygulama şekli bölümünde açıklandığı doğrultuda bir doz azaltımı önerilir.

Halusinasyonlar ve konfüzyon, Parkinsonlu hastalarda dopamin agonistleri ve levodopa tedavilerinin bilinen yan etkileridir. PRADOSE, hastalıkları ileri düzeyde olan Parkinsonlulara levodopa ile kombine halde verildiğinde, hastalıkları erken dönemdeki Parkinsonlularda monoterapi şeklinde uygulamaya göre, halusinasyonlar daha sık olmuştur. Huzursuz bacak sendromu için ruhsatlandırmaya yönelik klinik geliştirme programında, bir olguda halusinasyonlar bildirilmiştir. Hastalar, halusinasyonların (çoğunlukla görsel) oluşabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Hastalar, halusinasyonların oluşabileceği ve bu durumun, araba kullanma becerilerini olumsuz yönden etkileyebileceği gerçeğinin farkında olmalıdırlar.
Hastalar ve hastaların bakım ve tedavisiyle ilgilenen kişiler, dopaminerjik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda, çok aşırı yemek yeme, kompulsif alışveriş, hiperseksüalite ve patolojik kumar oynama gibi anormal davranışların bildirildiği gerçeğinin farkında olmalıdırlar (impuls kontrol bozuklukları ve kompulsif davranış semptomlarını yansıtan). Dozun azaltılması ya da basamaklı şekilde azaltılarak sonlandırılması gündeme getirilmelidir.
Albino sıçanlar üzerindeki 2 yıllık karsinojenisite çalışmasında, retinada patolojik değişimler (fotoreseptör hücrelerinin dejenerasyonu ve kaybı) gözlenmiştir. Albino fareler, pigmente sıçanlar, maymunlar ve mini-domuzlarda yapılan retina değerlendirmelerinde, benzeri değişimler açığa çıkarılamadı. Bu etkinin insanlardaki potansiyel önemi belirlenmemiştir, ancak omurgalılarda evrensel olarak var olan bir mekanizmada (yani disk kayması) bozulma olasılığı nedeniyle, göz ardı edilemez.

Düzenli aralıklarla oftalmolojik izleme yapılması önerilmektedir. Görme anormalliklerinin ortaya çıkması durumunda oftalmolojik izleme yapılmalıdır.

Şiddetli kardiyovasküler hastalık durumunda dikkatli olunmalıdır. Dopaminerjik tedavi ile genel olarak ilişkili postüral hipotansiyon riski nedeniyle, özellikle tedavinin başlangıcında kan basıncının izlenmesi önerilir.
Hastalar, günlük aktiviteleri yerine getirirken somnolans ve uyuyakalma olasılığı dahil olmak üzere, PRADOSE ile ilişkili potansiyel sedatif etkiler konusunda uyarılmalıdır. Somnolansın sık karşılaşılan bir istenmeyen olay olması ve ciddi sonuçlara yol açabilmesi potansiyeli nedeniyle hastalar, PRADOSE kullanımı üzerinde, bu ilacın kendi mental ve/veya motor performanslarını olumsuz yönde etkileyip etkilemediğini ölçebilecek kadar deneyim sahibi oluncaya değin, araba kullanmamalı ya da kompleks makinaları çalıştırmamalıdırlar. Hastalara tedavi sırasında herhangi bir zaman, günlük yaşam aktiviteleri esnasında (örn. konuşma, yemek yeme vb.) somnolans ya da uyuyakalma episodlarında artış olduğunda, araba kullanmamaları, tehlike potansiyeli taşıyan aktivitelerde bulunmamaları ve doktorlarına başvurmaları gerektiği tavsiye edilmelidir.

Epidemiyolojik çalışmalarda Parkinsonlu hastaların, melanoma gelişmesi yönüyle genel popülasyona oranla daha yüksek bir risk taşıdıkları gösterilmiştir (2 ile yaklaşık 6 kat daha yüksek). Gözlenen bu risk artışının Parkinson hastalığına mı, yoksa örneğin bu hastalığın tedavisi için kullanılan ilaçlar gibi başka faktörlere mi bağlı olduğu açık değildir.

Yukarıda bildirilen nedenlerden dolayı hastalar ve sağlık hizmetlilerinin, pramipeksol ya da diğer dopaminerjik ilaçların kullanımında, melanomaya yönelik gözlemde bulunmaları önerilmektedir.

Parkinson hastalığı
Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesiyle, bir nöroleptik malign sendromu düşündüren semptomlar bildirilmiştir.

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. Artışa kadar geçen sürenin Kaplan-Meier analizinde, pramipeksol (N = 152) ile plasebo (N = 149) grupları arasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir.

Mannitol içermektedir ancak dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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 yoktur.

Simetidin gibi bazik (katyonik) ilaçların böbreklerden aktif tübüler sekresyonunu inhibe eden ya da bizzat kendileri aktif renal tübüler sekresyon ile elimine olan ilaçlar, PRADOSE ile etkileşebilirler ve iki ilaçtan birisinin veya her ikisinin klerensinde azalmaya yol açabilirler. Bu türlü ilaçlar (amantadin dahil) ile birlikte tedavi durumunda, diskineziler, ajitasyon ya da halusinasyonlar gibi aşırı dopamin stimülasyonu bulgularına dikkat edilmelidir. Bu türlü durumlar oluştuğunda dozun azaltılması gereklidir.

Selegilin ya da levodopa, pramipeksolün farmakokinetiğini etkilemezler. Levodopanın emilim derecesi veya eliminasyonu, pramipeksol tarafından değiştirilmez.
Antikolinerjikler ve amantadin ile olan etkileşimleri incelenmemiştir. Antikolinerjikler esas olarak hepatik metabolizma yoluyla elimine edildiği için, pramipeksol ile farmakokinetik ilaç etkileşimleri pek olası değildir. Amantadin ile, böbreklerden aynı sistem içinde ekskrete olmaları dolayısıyla, etkileşim olasılığı vardır.

Parkinsonlu hastalarda PRADOSE dozu artırılırken, levodopa dozunun azaltılması ve diğer antiparkinson ilaçların dozlarının sabit tutulması önerilmektedir.

Aditif etki olasılığı nedeniyle, hastaların PRADOSE ile birlikte başka sedasyon yapıcı ilaçlar ya da alkol alması durumunda ve plazma pramipeksol düzeylerini yükselten ilaçların (örn. simetidin) birlikte alınması halinde, dikkatli olunması önerilir.

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.

PRADOSE gebelikte yalnızca potansiyel yararları, fetüs üzerindeki olası riske ağır bastığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi: PRADOSE'un kadınlarda süte geçip geçmediği üzerinde çalışılmamıştır.Sıçanlarda ilacın sütteki konsantrasyonu, plazmadakinden daha yüksektir. İnsanlarda PRADOSE tedavisinin prolaktin sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle, laktasyon inhibisyonu beklenmektedir. Sonuç olarak, emzirme sırasında PRADOSE kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite: İnsan fertilitesi üzerinde çalışma yapılmamıştır. Hayvan çalışmalarında erkek fertilitesine yönelik, doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler gösterilmemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Hastalar, halusinasyonların oluşabileceği ve bu durumun, araba kullanma becerilerini olumsuz yönden etkileyebileceği gerçeğinin farkında olmalıdırlar.

Hastalar, günlük aktiviteleri yerine getirirken somnolans ve uyuyakalma olasılığı dahil olmak üzere, PRADOSE ile ilişkili potansiyel sedatif etkiler konusunda uyarılmalıdır. Somnolansın sık karşılaşılan bir istenmeyen olay olması ve ciddi sonuçlara yol açabilmesi potansiyeli nedeniyle hastalar, PRADOSE kullanımı üzerinde, bu ilacın kendi mental ve/veya motor performanslarını olumsuz yönde etkileyip etkilemediğini ölçebilecek kadar deneyim sahibi oluncaya değin, araba kullanmamalı ya da kompleks makineleri çalıştırmamalıdırlar. Hastalara tedavi sırasında herhangi bir zaman, günlük yaşam aktiviteleri esnasında (örn. konuşma, yemek yeme vb.) somnolans ya da uyuyakalma episodlarında artış olduğunda, araba kullanmamaları, tehlike potansiyeli taşıyan aktivitelerde bulunmamaları ve doktorlarına başvurmaları gerektiği tavsiye edilmelidir.

4.8 İstenmeyen etkiler
PRADOSE kullanımı esnasında, aşağıda endikasyonlara göre verilen yan etkiler bildirilmiştir. Klinik çalışmaların toplu analizinde tedavi ile ilişkili olan istenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmistir: 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), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Parkinson hastalığı endikasyonu:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan : Pnömoni

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın : Anormal davranışlar (impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyon semptomlarını yansıtan)*, anormal rüyalar, konfüzyon, halusinasyonlar, uykusuzluk,
Yaygın olmayan : Çok aşırı yemek yeme[1], kompulsif alısveriş*, 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[3], senkop

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

Vasküler hastalıklar
Yaygın : Hipotansiyon[2]

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[2], kaşıntı, döküntü[2]

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

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

Huzursuz bacak sendromu endikasyonu:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan : Pnömoni[1]

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın : Anormal rüyalar[2], uykusuzluk
Yaygın olmayan : Anormal davranışlar (impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyon semptomlarını yansıtan)[1], çok aşırı yemek yeme[1], kompulsif alısveriş[1], konfüzyon, delüzyon[1], halusinasyonlar[2], hiperfaji[1], hiperseksüalite[1], libido bozuklukları, paranoya[1], patolojik kumar oynama[1], huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın : Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans
Yaygın olmayan : Amnezi[1,2], diskinezi, hiperkinezi[1], ani uyku çökmesi[3], senkop

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

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[2], 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

* Anormal davranışlar; kompulsif alıveriş, hiperseksüalite ve patolojik kumar oynamayı kapsamaktadır.
[1] Bir araya toplanmış veri setinde aktif ilaç grubunda hiç advers ilaç reaksiyonu bulunmamakta. AB KÜB Kılavuzu revizyon 2 (Mayıs 2010) doğrultusunda, sıklık kategorisi Hanley kuralına göre (ilaç grubunda 3/örnek büyüklüğü), noktasal tahmindeki en kötü değer temelinde belirlenmiştir.
[2] Plasebo grubundaki advers ilaç reaksiyonu sıklığı, aktif ilaç grubunda olduğundan daha yüksek.

[3] CPMP Pozisyon Açıklaması dokümanında sıklık kategorisi "Yaygın olmayan".

PRADOSE kullanımında hipotansiyon insidansı, plasebo tedavisine kıyasla, yüksek değildir. Ancak tekil bazı hastalarda tedavinin başlangıcında, özellikle PRADOSE çok hızlı titre edildiğinde, hipotansiyon oluşabilir.

PRADOSE libido bozuklukları (artma ya da azalma) ile ilişkili olabilir.

Pramipeksol tablet ile tedavi edilen hastalar günlük yaşam aktiviteleri esnasında uyuyakaldıklarını bildirmişlerdir; bu olayların bazıları motorlu taşıtların kullanılması sırasında ortaya çıkmış ve bazen kazalar ile sonuçlanmıştır. Hastalardan bazıları, somnolans gibi uyarıcı bir belirtinin varlığını bildirmemiştir. Somnolans, günde 1.5 mg'ın (tuz formu) üstündeki dozlarda pramipeksol alan hastalarda yaygın bir olaydır ve mevcut uyku fizyolojisi bilgilerine göre, derin bir uykuya dalma öncesinde, her zaman oluşmaktadır. Tedavinin süresine iliskin net bir bağıntı bulunmamaktadır. Hastalardan bazıları sedatif etki potansiyeline sahip baska ilaçlar da almaktaydılar. Bu konuya ilişkin verileri mevcut olan hastaların çoğunluğunda, doz azaltıldıktan ya da tedavi sonlandırıldıktan sonra, daha başka bir episod görülmemiştir.

Parkinson hastalığı için, PRADOSE 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.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:
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 iliskili reaksiyonlar olacaktır.

Tedavi:
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 ve elektrokardiyografik izlemenin yanı sıra, genel destekleyici önlemler gerekli olabilir.

Hemodiyalizin yararlı olduğu gösterilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup : Dopamin agonistleri
ATC kodu : NO4BC

Bir non-ergo dopamin agonisti olan pramipeksol, dopamin D_2 alt-grup reseptörlerine yüksek bir selektivite ve spesifite ile bağlanır. Ayrıca tam bir intrinsik aktiviteye sahiptir. D_3 reseptörlerine D_2 ve D_4 alt-grup reseptörlerine oranla daha yüksek afinite ile bağlanır ve D_3 reseptörlerine karşı seçici bir afinite gösterir. Pramipeksolün Parkinson Hastalığı tedavisindeki etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir, fakat striatumdaki dopamin reseptörlerini uyarma yoluyla etki ettiğine inanılmaktadır. Bu sonuçlar hayvanlardaki elektrofizyolojik çalısmalarla da desteklenmektedir. Bu çalışmalara göre pramipeksol striatum ve substansiya nigradaki dopamin reseptörlerini aktive ederek striatal nöronal alevlenme oranlarını etkiler.

Pramipeksol striatumda bulunan dopamin reseptörlerinin uyarılması yoluyla, parkinsondaki motor defisitleri hafifletir. Hayvan çalışmalarında pramipeksolün, dopamin sentezi, serbestlenmesi ve çevrim hızını (turnover) inhibe ettiği gösterilmiştir. Pramipeksol dopamin nöronlarını, iskemiye ya da metamfetamin nörotoksisitesine yanıt olarak gelişen dejenerasyondan korumaktadır.

Pramipeksolün huzursuz bacak sendromu tedavisindeki etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Huzursuz bacak sendromunun fizyopatolojisi büyük oranda bilinmemekle birlikte, nörofarmakolojik veriler, primer dopaminerjik sistem tutulumu varlığını düşündürmektedir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları, huzursuz bacak sendromu patojenezinde hafif bir striatal presinaptik dopaminerjik disfonksiyonun yer alabileceği izlenimini vermektedir.

İn vitro çalışmalarda, pramipeksolün nöronları levodopa nörotoksisitesinden koruduğu ortaya çıkarılmıştır.

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

<u>Parkinson hastalığı:</u>
Kontrollü klinik araştırmalarda pramipeksolün etkinliği, araştırmaların süresi boyunca, yaklaşık altı ay süreyle kalıcı olmuştur. Üç yıldan daha uzun süren açık tasarımlı idame çalışmalarında, etkinliğin azalmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

<u>Huzursuz bacak sendromu:</u>
Pramipeksolün etkinliği, plasebo kontrollü dört araştırma kapsamında, orta dereceli ile çok siddetli huzursuz bacak sendromu olan yaklaşık 1000 hasta üzerinde değerlendirilmiştir.

Kontrollü araştırmalarda etkinlik, 12 haftaya kadar tedavi edilen hastalarda ortaya konulmuş, ve kalıcı etkinlik, 9 aylık bir süre boyunca gösterilmiştir. Bir yıla kadar yürütülen açık etiketli uzatma çalışmalarında pramipeksolün etkinliği kalıcı olmuştur.

Uzun dönemli etkinlik plasebo kontrollü bir klinik araştırmada değerlendirilmiştir. Yirmi altı haftalık tedaviden sonra Huzursuz Bacak Sendromu Derecelendirme Skalası (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). Global Klinik Düzelme İzlenimi (CGI-I) yanıt verici hasta oranları (düzelme fazla, düzelme çok fazla), pramipeksol ve plasebo grupları için, sırasıyla %68.5 (111/162) ve %50.3 (80/159) oldu (p = 0.001). Bu değerler 6 hastalık bir tedavi edilmesi gereken sayıya karşılık gelmektedir (%95 GA: 3.5 - 13.4).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:
Pramipeksol oral uygulama sonrasında hızla ve tamamen emilir. Mutlak biyoyararlanım %90'dan büyüktür ve hemen salımlı formülasyondaki tablet ile maksimum plazma konsantrasyonlarına 1 ile 3 saat arasında ulaşılır. Emilim hızı besinlerle azalır, ancak emilim derecesi etkilenmez. Pramipeksol, farmasötik formundan bağımsız olarak, lineer kinetik gösterir ve plazma düzeylerindeki hastalar arası varyasyon, göreceli olarak düşüktür.

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

Biyotransformasyon:
Pramipeksol insanlarda sadece küçük bir oranda metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:
Pramipeksolün değişmemiş halde böbrek yolundan atılması, majör eliminasyon yoludur ve alınan dozun yaklaşık %80'ini oluşturur. ^{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 klirensi 20 mL/dk'nın üzerinde olan huzursuz bacak sendromu hastalarında günlük dozun azaltılması gerekli değildir (ayrıntılı bilgi için bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında pramipeksolün temel olarak MSS'de ve sıçanlarda 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. Bileşiğin hipoprolaktinemik etkisi ve prolaktinin dişi sıçanlarda reprodüktif fonksiyonlar üzerindeki özel rolü nedeniyle, pramipeksolün gebelik ve dişi fertilitesi üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır.

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 fareler karsinojenisite çalışmasında, ne de araştırılan diğer türlerde gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol (E421)
Magnezyum stearat
Mısır nişastası
Susuz silika koloidal (Aerosil 200)
Mikrokristalin selüloz (Avicel PH 112)

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü
PRADOSE 1.5 mg Tablet'in raf ömrü 24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
PRADOSE 1.5 mg Tablet, 100 tabletlik Al/Al blisterlerde ambalajlanmıştır.

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
Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Küçükbakkalköy Mh. Şehit Şakir Elkovan Cd.
No:2 34750 Kadıköy/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
133/36

9.İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 22.06.2012
Ruhsat yenileme tarihi: **-**

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-