

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARKYN 1 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir tablet; 0.7 mg pramipeksol baza eşdeğer, 1.0 mg pramipeksol dihidroklorür monohidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Mannitol..... 120 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

PARKYN, idiyopatik huzursuz bacak sendromunun semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

(Tüm doz bilgileri, tuz formundaki pramipeksol üzerindedir).

Erişkinler:

Parkinson hastalığı

Pozoloji/Uygulama sıklığı, süresi ve şekli:

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

Başlangıç tedavisi:

Dozaj, aşağıda 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 kadar titre edilmelidir.

| PARKYN 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 |

PARKYN 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 alınabilir.

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

İdame tedavisi

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.

Tedavinin sonlandırılması

Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesi nöroleptik malign sendrom gelişimine yol açabilir.

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

Eş-zamanlı levodopa tedavisi alan hastalarda dozaj:

Eş-zamanlı levodopa tedavisi almakta olan hastalarda, PARKYN ile gerek doz artırımı gerekse idame tedavisi sırasında, levodopa dozunun azaltılması önerilir. Bu doz azaltımı, aşın 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 bağlıdır. Tedavi başlatılırken aşağıdaki doz şeması önerilir:

Kreatinin klerensi 50 mL/dk'nın üzerinde olan hastalarda, günlük dozun azaltılması gerekli değildir.

Kreatinin klerensi 20-50 mL/dk arasında olan hastalarda başlangıçtaki günlük PARKYN dozu, iki bölünmüş doz şeklinde uygulanmalı ve günde iki kez 0.125 mg ile başlanmalıdır (0.25 mg/gün). Günlük maksimum 2.25mg pramipeksol dozu aşılmamalıdır.

Kreatinin klerensi 20 mL/dk'nın altındaki hastalarda günlük PARKYN 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, PARKYN dozu, kreatinin klerensindeki azalma ile aynı oranda azaltılır; örn., eğer kreatinin klerensi %30 azalır ise, günlük PARKYN 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:

PARKYN' in çocuklar ve 18 yaşına kadar adolesanlardaki etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

PARKYN' in eliminasyon yarı ömrü, yaşlılarda daha uzundur (bkz. Bölüm 5.2).

Huzursuz bacak sendromu

Pozoloji/Uygulama sıklığı, süresi ve şekli:

Önerilen PARKYN 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).

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

PARKYN, çentikli olup, iki eşit parçaya bölünebilir niteliktedir.

Tedavinin sonlandırılması

PARKYN, 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:**

PARKYN' in eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağlıdır 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. PARKYN' in 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:

PARKYN' in çocuklar ve 18 yaşına kadar adolesanlardaki etkinliği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

PARKYN' in eliminasyon yarı ömrü, yaşlılarda daha uzundur (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

PARKYN, pramipeksol ya da ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık halinde kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği olan bir hastaya PARKYN 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. PARKYN, hastalıkları ileri düzeyde olan Parkinsonlulara levodopa ile kombine halde verildiğinde, hastalıkları erken dönemdeki Parkinsonlulara 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 yönde etkileyebileceği gerçeğinin farkında olmalıdırlar.

Hastalar ve hastaların bakım ve tedavisi ile ilgilenen kişiler, dopaminejik 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 karsinogenisite çalışmasında, retinada patolojik değişimler (fotoreseptör hücrelerinin dejenerasyonu ve kaybı) gözlenmiştir. Albino fareler, pigmente sıçanlar, maymunlar ve mini-domuzlarda yapılan retina değerlendirmelerinde, benzeri değişimler açığa çıkarılmadı. Bu etkinin insanlardaki potansiyel önemi belirlenmemiştir, ancak omurgalılarda evrensel olarak var olan bir mekanizmada (yani disk kayması) bozulma olasılığı nedeniyle, ihmal 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, PARKYN ile ilişkili potansiyel sedatif etkiler konusunda uyarılmalıdır. Somnolansın sık karşılaşılan bir istenmeyen olay olması ve ciddi sonuçlara yol açabilmesi potansiyeli nedeniyle hastalar, PARKYN 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. konuşmalar, 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 gözlemlerde 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), ve semptomların diğer ekstremiteleri de tutacak şekilde yaygınlaşması belirtilmektedir.

Hastalıkta artış olavı, kontrollü bir klinik araştırmada, 26 hafta boyunca özel olarak incelenmiştir. Artısa kadar geçen sürenin Kaplan-Meier analizinde, pramipeksol (N = 152) ile plasebo (N = 149) grupları arasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile 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, PARKYN 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 halüsinasyonlar 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. Antikolinergikler ve amantadin ile olan etkileşimleri incelenmemiştir. Antikolinergikler esas olarak metabolik yoldan 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 PARKYN dozu artırılırken, levodopa dozunun azaltılması ve diğer antiparkinson ilaçların dozlarının sabit tutulması önerilmektedir.

Aditif etki olasılığı nedeniyle, hastaların PARKYN 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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon): Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, tedavi suresince 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.

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

Laktasyon dönemi

PARKYN' in kadınlarda süte geçip geçmediği üzerinde çalışılmamıştır. Sıçanlarda ilacın sütteki konsantrasyonu, plazmadakinden daha yüksektir.

İnsanlarda PARKYN tedavisinin prolaktin sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle, laktasyon inhibisyonu beklenmektedir. Sonuç olarak, emzirme sırasında PARKYN 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, halüsinasyonların oluşabileceği ve bu durumun, araba kullanma becerilerini olumsuz yönde etkileyebileceği gerçeğinin farkında olmalıdırlar.

Hastalar, günlük aktiviteleri yerine getirirken somnolans ve uyuyakalma da dahil olmak üzere, PARKYN ile ilişkili potansiyel sedatif etkiler konusunda uyarılmalıdır. Somnolansın sık karşılaşılan istenmeyen bir olay olması ve ciddi sonuçlara yol açabilmesi potansiyeli nedeniyle hastalar, PARKYN 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. konuşmalar, yemek yeme vb.) somnolans ya da uyuyakalma episodlarında artış olduğunda, araba kullanmamaları, tehlikeli potansiyel taşıyan aktivitelerde bulunmamaları ve doktorlarına başvurmaları gerektiği tavsiye edilmelidir.

4.8. İstenmeyen etkiler

PARKYN kullanımı esnasında, aşağıda endikasyonlara göre verilen yan etkiler bildirilmiştir. Sıklık oranları şu şekildedir:

| | |
|----------------|--|
| Cok yaygın | > 1/10 |
| Yaygın | > 1/100 ilâ < 1/10 |
| Yaygın olmayan | > 1/1.000 ilâ < 1/100 |
| Sevrek | > 1/10.000 ilâ < 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, halüsinasyonlar, uykusuzluk.

Yaygın olmayan: Çok asın yemek yeme¹, kompulsif alıveriş*, delüzyon, hiperfaji¹, 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 çökmesi³, senkop

Göz hastalıkları

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon²

Solumun. sistemi bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne, hıçkırık

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Konstipasyon, kusma

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşın duyarlılık², kaşıntı, döküntü²

Genel bozukluklar ve uyumlama hâlesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Bitkinlik, periferik ödem

Arastirmalar

Yaygın: İstahta azalma dahil kilo kaybı

Yaygın olmayan: Kilo artışı

Huzursuz bacak sendromu endikasyonu:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Pnömoni¹

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anormal rüyalar², uykusuzluk

Yaygın olmayan: Anormal davranışlar (impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyon semptomlarını yansıtan)¹, çok asın yemek yeme¹, kompulsif alıveriş¹, konfüzyon, delüzyon¹, halüsinasyonlar², hiperfaji¹, hiperseksüalite¹, libido bozuklukları, paranoya¹, patolojik kumar oynama¹, huzursuzluk

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş dönmesi, baş ağrısı, somnolans

Yaygın olmayan: Amnezi^{1,2}, diskinezi, hiperkinezi¹, ani uyku çökmesi³, senkop

Göz hastalıkları

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotansiyon

Solunum. sörüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Dispne, hıçkırık

Gastrointestinal hastalıklar

Cok yaygın: Bulantı

Yaygın: Konstipasyon, kusma

Deri ve derialtı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşın duyarlılık², kaşıntı, döküntü

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Bitkinlik

Yaygın olmayan: Periferik ödem

Arastırmalar

Yaygın olmayan: İştahta azalma dahil kilo kaybı, kilo artışı

* Anormal davranışlar; kompulsif alışveriş, hiperseksüalite ve patolojik kumar oynamayı kapsamaktadır.

¹ Bir araya toplanmış veri setinde aktif ilaç grubunda hic advers ilaç reaksiyonu bulunmamakta. AB KÜB Kılavuzu revizyon 2 (Mayıs 2010) doğrultusunda, sıklık kategorisi Hanley kuralına göre (ilaç grubunda 3/ömek 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".

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

PARKYN 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 uyana 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 ilişkin net bir bağıntı bulunmamaktadır. Hastalardan bazıları sedatif etki potansiyeline sahip başka 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, PARKYN 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, halüsinasyonlar, ajitasyon ve hipotansiyon içinde olmak üzere, bir dopamin agonistinin farmakodinamik profili ile ilişkili 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

Farmakoterapotik grup: Dopamin agonistleri
ATC kodu: N04B C

Bir nonergot dopamin agonisti olan pramipeksol, dopamin D₂ alt-grup reseptörlerine yüksek bir selektivite ve spesifite ile bağlanır. Ayrıca tam bir intrinsik aktiviteye sahiptir. D₃ reseptörlerine D₂ ve D₄ alt-grup reseptörlerine oranla daha yüksek afinite ile bağlanır ve D₃ reseptörlerine karşı seçici bir afinite gösterir. Pramipeksolün Parkinson Hastalığı tedavisindeki etki mekanizması kesin olarak bilinmemektedir, fakat striatumdaki dopamin reseptörlerini stimüle etme yoluyla etki ettiğine inanılmaktadır. Bu sonuçlar hayvanlardaki elektrofizyolojik çalışmalarla 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 [30,32-34]. Pramipeksol dopamin nöronlarını, iskemiye ya da metamfetamin nörotoksitesine 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 nörotoksitesinden koruduğu ortaya çıkarılmıştır.

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

Parkinson hastalığı:

Kontrollü klinik araştırmalarda pramipeksolün etkinliği, araştırmaların süresi boyunca, yaklaşık altı ay süreyle kalıcı olmuştur. Üç yıldan daha uzun süren açık tasarımı idame çalışmalarında, etkinliğin azalmasına ilişkin veri bulunmamaktadır.

Huzursuz bacak sendromu:

Pramipeksolün etkinliği, plasebo kontrollü dört araştırma kapsamında, orta dereceli ile çok şiddetli 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 yürütölen 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 S kalası (IRLS) total skorunda, pramipeksol ve plasebo gruplarında, sırasıyla 13.7 ve 11.1 puanlık uvarlanmış ortalama azalma vardı. Bu değerler, **-2.6** düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ortalama tedavi farklılığına karşılık gelmektedir ($p = 0.008$). Global Klinik Düzeltme İzlenimi (CGI-I) yanıt verici hasta oranları (düzeltme fazla, düzeltme 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 maksimum plazma konsantrasyonlarına 1 ile 3 saat arasında ulaşılır. Emilim hızı besinlerle azalır, ancak emilim derecesi etkilenmez. Pramipeksol 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 yaklaşık 8 kat).

Biyotransformasyon:

Pramipeksol insanlarda sadece küçük bir oranda metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:

Pramipeksolün değişmemiş halde böbrek yolundan atılması, major eliminasyon yoludur ve alınan dozun yaklaşık %80'ini oluşturur. ¹⁴C 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 (t_{1/2}), gençlerde 8, 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 olan adolesanlardaki 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/dak'nın üzerinde olan Parkinson hastalarında ve kreatin klerensi 20mL/dak'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 dışı 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 reproduktif fonksiyonlar üzerindeki olası etkileri sıçanlar ve tavşanlar üzerinde araştırılmıştır. Pramipeksol sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik değildi, ama sıçanlarda materno toksik dozlarda embriyotoksik idi. Bileşiğin hipoprolaktinematik etkisi ve prolaktinin dışı sıçanlarda reproduktif fonksiyonlar üzerindeki özel rolü nedeniyle, pramipeksolün gebelik ve dışı fertilitesi üzerindeki etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır.

Pramipeksol genotoksik değildir. Bir karsinojenite çalışmasında, erkek sıçanlarda gelişen Leyding hücresi hiperplazisi ve adenomalar, pramipeksolün prolaktini inhibe edici etkisi ile

açıklanmıştır. Bu bulgunun insanlar için klinik geçerliliği bulunmamaktadır. Bu çalışmada aynı zamanda, 2mg/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 karsinijenisite çalışmasında, ne de araştırılan diğer türlerde gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

PVP K 25
Mısır nişastası
Mannitol
Prejelatinize nişasta
Aerosil 200
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanabilir değildir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Al/Al Blister ambalaj, 100 tablet

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ABDİ İBRAHİM İLAÇ SANAYİ VE TİCARET A.Ş.
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Caddesi No: 4
34467 Maslak/Sarıyer/İstanbul
Tel : (0212) 366 84 00
Faks: (0212) 286 20 20

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

219/94

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.07.2009

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-