

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

MIPARKAN, 0,18 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Miparkan, 0,18 mg, tabletki, zawiera 0,18 mg pramipeksolu zasady (*Pramipexolum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Wygląd: białe, podłużne tabletki, z nacięciami po obu stronach (wymiary około 8 mm x 4 mm)

Miparkan, tabletki 0,18 mg:

Tabletkę można dzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Miparkan jest wskazany w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Choroba Parkinsona

Tabletki należy przyjmować doustnie, połykać popijając wodą, tabletki można przyjmować z pokarmem lub bez. Dawkę dobową podaje się w trzech równo podzielonych dawkach.

Leczenie początkowe

Dawki powinny być zwiększane stopniowo co 5-7 dni, od dawki początkowej 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę. Dawkowanie należy zwiększać do osiągnięcia największej skuteczności leczenia u pacjentów, u których nie przewiduje się wystąpienia objawów niepożądanych przekraczających próg tolerancji.

Schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Miparkan				
Tydzień	Dawka (mg zasady)	Całkowita dawka dobową (mg zasady)	Dawka (mg soli)	Całkowita dawka dobową (mg soli)
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

Jeśli konieczne jest dalsze zwiększanie dawki dobowej, dawka powinna być zwiększana o 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę.

Należy jednak zaznaczyć, że ryzyko wystąpienia senności zwiększa się po dawkach większych niż 1,1 mg zasady (1,5 mg soli) (patrz punkt 4.8).

Leczenie podtrzymujące

Indywidualna dawka powinna mieścić się w przedziale od 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) do maksymalnie 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Podczas zwiększania dawki, w trzech głównych badaniach, skuteczność była obserwowana począwszy od dawki dobowej 1,1 mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane z uwzględnieniem odpowiedzi klinicznej i występowania działań niepożądanych. W badaniach klinicznych około 5% pacjentów otrzymywało lek w dawkach mniejszych niż 1,1 mg (1,5 mg soli). W zaawansowanej chorobie Parkinsona dawki większe niż 1,1 mg (1,5 mg soli) na dobę mogą być odpowiednie dla pacjentów, u których zamierza się zmniejszyć dawki lewodopy. Zaleca się aby dawka lewodopy była zmniejszana w czasie zwiększania dawki oraz leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Miparkan, zależnie od indywidualnej reakcji pacjenta.

Przerwanie leczenia

Nagłe przerwanie leczenia dopaminergicznego może doprowadzić do pojawienia się złośliwego zespołu neuroleptycznego. Dlatego też dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę aż do zmniejszenia dawki dobowej do 0,54 mg zasady (0,75 mg soli). Od tego momentu dawkę należy zmniejszać o 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Wydalanie pramipeksolu jest zależne od czynności nerek. Zaleca się następujący schemat dawkowania w celu rozpoczęcia leczenia:

- Pacjenci z klirensiem kreatyniny większym niż 50 ml/min nie wymagają zmniejszenia dawki dobowej.
- U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min, początkowa dawka dobową produktu leczniczego Miparkan powinna być podawana w dwóch dawkach podzielonych, rozpoczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) dwa razy na dobę (0,176 mg zasady/0,25 mg soli na dobę).
- U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 20 ml/min, dawka dobową produktu leczniczego Miparkan powinna być podawana w pojedynczej dawce, rozpoczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) na dobę.

Jeśli czynność nerek ulega pogorszeniu w czasie leczenia podtrzymującego, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Miparkan o taki sam procent, o jaki zmniejszył się klirens kreatyniny, tzn. jeśli klirens kreatyniny zmniejsza się o 30%, to należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Miparkan o 30%. Dawka dobową może być podawana w dwóch dawkach podzielonych, jeśli wartość klirensu kreatyniny wynosi pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min oraz w pojedynczej dawce, jeśli wartość klirensu kreatyniny jest mniejsza niż 20 ml/min.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Prawdopodobnie nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby, ponieważ około 90% wchłoniętej substancji czynnej jest wydalone przez nerki. Jednakże potencjalny wpływ niewydolności wątroby na farmakokinetykę pramipeksolu nie został zbadany.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosowanie produktu leczniczego Miparkan nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z chorobą Parkinsona z zaburzoną czynnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Miparkan zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

Omamy

Omamy są znanym działaniem niepożądanym, który może wystąpić podczas leczenia agonistami dopaminy i lewodopą. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia omamów (głównie wzrokowych).

Dyskinezy

W zaawansowanej chorobie Parkinsona, w leczeniu skojarzonym z lewodopą, mogą wystąpić dyskinezy na początku zwiększania dawki produktu leczniczego Miparkan. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe zasypianie i senność

Podczas terapii pramipeksolem obserwowano senność i napady nagłego zasypiania, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Rzadko obserwowano napady nagłego zasypiania w czasie aktywności dziennej, w niektórych przypadkach nieuświadomione i bez objawów ostrzegawczych. Pacjentów należy o tym poinformować i przestrzec, aby zachowali czujność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn w czasie stosowania produktu leczniczego Miparkan. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) napady nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ponadto, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia. Ze względu na możliwe działanie addycyjne, należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne produkty lecznicze o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem (patrz punkt 4.7 i punkt 4.8).

Zaburzenia kontroli impulsów i zachowania kompulsywne

U osób przyjmujących agonistów dopaminy z powodu choroby Parkinsona, między innymi pramipeksol, opisywano hazard patologiczny, zwiększone libido i hiperseksualność. Poza tym pacjenci i ich opiekunowi powinni być świadomi tego, że mogą występować zmiany zachowania będące objawami zaburzeń kontroli impulsów oraz kompulsje, takie jak napady żarłoczności i przymus kupowania. Należy rozważyć zmniejszenie dawki (stopniowe odstawienie leku).

Pacjenci z zaburzeniami psychiatrycznymi

Pacjenci z zaburzeniami psychiatrycznymi mogą być leczeni agonistami dopaminy wyłącznie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

Należy unikać jednoczesnego stosowania leków przeciwpsychotycznych z pramipeksolem (patrz punkt 4.5).

Kontrola okulistyczna

Zalecana jest kontrola okulistyczna w regularnych odstępach czasu lub jeśli wystąpią zaburzenia widzenia.

Ciężka choroba sercowo-naczyniowa

W przypadku ciężkiej choroby sercowo-naczyniowej należy zachować ostrożność. Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, szczególnie na początku leczenia, ze względu na związane z leczeniem dopaminergicznym ryzyko występowania hipotonii ortostatycznej.

Złośliwy zespół neuroleptyczny

Informowano o objawach wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny w przypadku nagłego przerwania leczenia dopaminergicznego (patrz punkt 4.2).

4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji

Wiązanie z białkami osocza

Pramipeksol u ludzi w bardzo małym stopniu wiąże się z białkami osocza krwi (<20%) oraz w niewielkim stopniu ulega biotransformacji. Dlatego też, wystąpienie interakcji z innymi produktami leczniczymi wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ produkty przeciwcholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, jakkolwiek interakcje z produktami przeciwcholinergicznymi nie były badane. Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych z selegiliną i lewodopą.

Substancje hamujące/konkurencyjne w aktywnej eliminacji nerkowej

Cymetydyna zmniejsza klirens nerkowy pramipeksolu o około 34%, prawdopodobnie poprzez hamowanie wydzielniczego systemu transportu kationów w kanalikach nerkowych. W związku z tym, produkty lecznicze, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalone tą drogą, takie jak cymetydyna i amantadyna, mogą wzajemnie oddziaływać z pramipeksolem, powodując zmniejszenie klirensu jednego lub obu produktów leczniczych. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Miparkan.

Leczenie skojarzone z lewodopą

Podczas stosowania produktu leczniczego Miparkan w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych leków przeciw parkinsonizmowi były utrzymywane na stałym poziomie, z jednoczesnym zwiększaniem dawki produktu leczniczego Miparkan.

Ze względu na możliwe działanie addycyjne należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem.

Produkty lecznicze przeciwpsychotyczne

Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych przeciwpsychotycznych z pramipeksolem (patrz punkt 4.4), np. jeśli spodziewane jest działanie antagonistyczne.

4.6 Ciąża i laktacja

Wpływ na ciążę i laktację u człowieka nie był badany. Pramipeksol nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików, działał jednak embriotoksycznie u szczurów w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Produktu leczniczego Miparkan nie należy stosować w okresie ciąży, o ile nie jest to bezwzględnie konieczne, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Ponieważ leczenie pramipeksolem hamuje wydzielanie prolaktyny u kobiet, można spodziewać się zahamowania laktacji. Nie badano czy pramipeksol jest wydzielany z mlekiem kobiecym. U szczurów po podaniu substancji czynnej znakowanej izotopem, radioaktywność była większa w mleku niż w osoczu. Ze względu na brak danych dotyczących ludzi, produktu leczniczego Miparkan nie należy stosować w okresie karmienia piersią. W przypadku jeśli jego stosowanie jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt leczniczy Miparkan może w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych.

Mogą wystąpić omamy oraz senność.

Pacjenci stosujący produkt leczniczy Miparkan, u których stwierdzono występowanie senności i (lub) napadów nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i wykonywania czynności, w których stan zmniejszonej koncentracji może narazić ich oraz inne osoby na ryzyko obrażeń lub śmierci (np. podczas obsługi maszyn), dopóki takie nawracające napady i senność nie ustąpią (patrz również punkty 4.4, 4.5 i 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Miparkan mogą występować następujące działania niepożądane:

dziwne sny, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne takie, jak niepoohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, hiperseksualność oraz patologiczny hazard; splątanie, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskinezy, zmęczenie, omamy, bóle głowy, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, świąd, wysypka i inne reakcje nadwrażliwości; niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, zaburzenia widzenia w tym niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała.

Na podstawie analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, obejmujących łącznie 1923 pacjentów otrzymujących pramipeksol i 1354 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane leku zgłaszano często w obu grupach. Wśród pacjentów otrzymujących pramipeksol i placebo co najmniej jedno działanie niepożądane zgłaszało odpowiednio 63% i 52% pacjentów.

Tabela 1. przedstawia częstość występowania działań niepożądanych stwierdzanych w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo dotyczących choroby Parkinsona.

Działania niepożądane przedstawione w tabeli wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeksolem i odnotowywano je znacznie częściej u pacjentów otrzymujących pramipeksol niż u pacjentów otrzymujących placebo, lub w przypadku, gdy zdarzenie to zostało uznane za klinicznie istotne. Jednakże większość działań niepożądanych była łagodna lub umiarkowana. Działania niepożądane zwykle pojawiały się na początku leczenia i większość z nich ustępowała nawet, gdy kontynuowano leczenie.

Działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), zgodnie z klasyfikacją układów i narządów, z zastosowaniem następującego określenia częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$);

bardzo rzadko ($< 1/10000$);

nie znana (niemożliwa do określenia na podstawie dostępnych danych).

Choroba Parkinsona, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ($\geq 5\%$) działaniami niepożądanymi u pacjentów z chorobą Parkinsona, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż placebo, były: nudności, dyskineza, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, omamy, ból głowy i zmęczenie.

Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg na dobę (patrz punkt 4.2). Częściej występującymi działaniami niepożądanymi w przypadku jednoczesnego stosowania z lewodopą były dyskinezy. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki pramipeksolu może wystąpić niedociśnienie.

Tabela 1: Choroba Parkinsona

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	
Często	sny koszmary senne, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, halucynacje, bezsenność, niepokój ruchowy
Niezbyt często	kompulsywne zakupy, urojenia, hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczny hazard
Nie znana	niepohamowany apetyt, żarłoczność
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	
Często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Niezbyt często	amnezja, ból głowy
	hiperkinezy, napady nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia narządu wzroku	
Często	Zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	
Często	nudności
	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	
Niezbyt często	zmniejszenie masy ciała
	zwiększenie masy ciała

Senność

Pramipeksol związany jest z sennością (8,6%) i czasem z nadmierną sennością dzienną oraz napadami nagłego zasypiania (0,1%). Patrz również punkt 4.4.

Zaburzenia libido

Pramipeksol może być związany z zaburzeniami libido (wzrost 0,1%) lub spadek (0,4%).

Zaburzenia kontroli impulsów i zachowania kompulsywne

Pacjenci otrzymujący preparaty agonistów dopaminy podczas leczenia choroby Parkinsona, w tym pramipeksol, zwłaszcza w dużych dawkach, wykazywali objawy patologicznego uzależnienia od hazardu, zwiększone libido i hiperseksualność, zazwyczaj mijające po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Patrz również punkt 4.4.

W przekrojowym retrospektywnym przesiewowym badaniu porównawczym przypadków, obejmującym 3090 pacjentów z chorobą Parkinsona, u 13,6% wszystkich pacjentów otrzymujących leki dopaminergiczne lub niedopaminergiczne stwierdzano objawy zaburzeń kontroli impulsów w

okresie ostatnich 6 miesięcy. Do obserwowanych objawów należały: patologiczne uzależnienie od hazardu, kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i kompulsywne zachowania seksualne (hiperseksualność). Możliwe niezależne czynniki ryzyka zaburzeń kontroli impulsów obejmowały stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek leków dopaminergicznych, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan cywilny wolny i uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma doświadczenia klinicznego dotyczącego ciężkiego przedawkowania. Spodziewane zdarzenia niepożądane mogą być związane z profilem farmakodynamicznym agonisty dopaminy i obejmować nudności, wymioty, hiperkinezy, halucynacje, pobudzenie i niedociśnienie tętnicze. Nie ma ustalonego antidotum w przypadku przedawkowania agonisty dopaminy. Jeśli występują objawy pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego, może być wskazany środek neuroleptyczny. Postępowanie po przedawkowaniu może wymagać ogólnego leczenia objawowego włącznie z płukaniem żołądka, dożylnym podaniem płynów, podaniem węgla aktywowanego i monitorowaniem elektrokardiograficznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: agoniści dopaminy
kod ATC: N 04 BC 05

Pramipeksol jest agonistą dopaminy, wiążącym się wysoce selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D_2 , spośród których ma największe powinowactwo do receptorów $D3$, wykazując pełną istotną aktywność.

Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prądkowym. Badania na zwierzętach wykazały, że pramipeksol hamuje syntezę, uwalnianie i przemianę dopaminy.

W badaniach u ludzi, przeprowadzonych z udziałem ochotników, obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny.

Badania kliniczne dotyczące leczenia choroby Parkinsona

U pacjentów pramipeksol łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe idiopatycznej choroby Parkinsona. Kontrolowane badania kliniczne obejmowały 2 100 pacjentów w fazach I-IV Hoehna i Yahra. Ponadto około 900 pacjentów, w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i cierpiących na powikłania ruchowe.

We wczesnym i zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, skuteczność pramipeksolu w kontrolowanych badaniach klinicznych utrzymywała się przez około sześć miesięcy. W otwartych badaniach podtrzymujących, trwających przez ponad trzy lata, nie obserwowano oznak zmniejszenia skuteczności. W kontrolowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, trwającym dwa lata, początkowe leczenie pramipeksolem znacząco opóźniło wystąpienie powikłań ruchowych oraz zmniejszyło częstość ich występowania w porównaniu z początkowym leczeniem lewodopą. To opóźnienie wystąpienia powikłań ruchowych po zastosowaniu pramipeksolu, powinno być porównywane w stosunku do stopnia poprawy funkcji motorycznych po stosowaniu w leczeniu początkowym lewodopy (mierzonej jako średnią zmianę punktacji w skali UPDRS). Ogólnie, częstość występowania omamów i senności jest większa w fazie zwiększania dawki i w grupie przyjmującej pramipeksol. Nie było jednak znaczącej różnicy w fazie podtrzymującej. Te fakty należy wziąć pod uwagę podczas rozpoczynania leczenia pramipeksolem u pacjentów z chorobą Parkinsona.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym pramipeksol jest szybko i całkowicie wchłaniany. Całkowita dostępność biologiczna jest większa niż 90%, a maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje pomiędzy 1. a 3. godziną. Jednoczesne podawanie z pokarmem nie zmniejsza wchłaniania pramipeksolu lecz szybkość wchłaniania jest mniejsza. Pramipeksol wykazuje kinetykę liniową i niewielkie różnice osobnicze stężeń w osoczu u poszczególnych pacjentów. U ludzi stopień wiązania pramipeksolu z białkami osocza jest bardzo mały (<20%) a objętość dystrybucji jest duża (400 l). U szczurów obserwowano duże stężenie w tkance mózgowej (około ośmiokrotnie większe w porównaniu do osocza krwi).

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Pramipeksol jest głównie wydalany przez nerki w postaci niezmienionej. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C^{14} jest wydalane przez nerki, a mniej niż 2% z kałem. Całkowity klirens pramipeksolu wynosi 500 ml/min a klirens nerkowy wynosi około 400 ml/min. Okres półtrwania ($t_{1/2}$) zmienia się od 8 godzin u osób młodych do 12 godzin u osób w podeszłym wieku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały, że pramipeksol wywiera działanie czynnościowe, głównie dotyczące ośrodkowego układu nerwowego i żeńskiego układu rozrodczego, co prawdopodobnie wynika z nadmiernego działania farmakodynamicznego pramipeksolu.

Zaobserwowano obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego krwi oraz zmniejszenie częstości akcji serca u świnek miniaturowych a u małp obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogennie u szczurów i królików ale był embriotoksyczny u szczurów po zastosowaniu dawek toksycznych u matek. Ze względu na dobór gatunków zwierząt i ograniczoną liczbę badanych parametrów, szkodliwy wpływ pramipeksolu na ciążę oraz na płodność u samców nie został w pełni wyjaśniony.

Pramipeksol nie wykazywał działania genotoksycznego. W badaniach rakotwórczości u samców szczurów wystąpiły gruczolaki i rozros komórek Leydiga, co można wyjaśnić hamującym działaniem pramipeksolu na wydzielanie prolaktyny. To zjawisko nie ma klinicznego znaczenia dla ludzi. To samo badanie wykazało, że dawki pramipeksolu 2 mg/kg (soli) i większe wiązały się z degeneracją siatkówki u szczurów albinosów. Nie obserwowano tego działania u szczurów zabarwionych ani w czasie trwającego dwa lata badania nad rakotwórczością u myszy albinosów, ani u innych badanych gatunków.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Skrobia kukurydziana
Hydroksyproploceluloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC zawierające po 10 tabletek.

Wielkość opakowania: 30 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Specifar S.A., 1, 28 Octovriou str., Ag. Varvara, 12351 Athens, Grecja.

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO