

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PEXA XR 3.75 mg uzatılmış salımlı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her bir uzatılmış salımlı tablet, 2.62 mg pramipeksol eşdeğer 3.75 mg pramipeksol dihidroklorür monohidrat içerir.

DİKKAT:

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

Yardımcı maddeler:

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

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış Salımlı Tablet

Beyaz, yuvarlak, bikonveks tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

1) Terapötik endikasyonlar

PEXA XR, erişkinlerde idiyopatik Parkinson hastalığındaki bulgu ve belirtilerin tedavisinde endikedir. Tek başına (birlikte levodopa olmaksızın) kullanılabilir ya da hastalığın seyri içinde, geç evrelere doğru, levodopanin etkisi azalarak geçmeye başladığında veya değişken hale geldiği için terapötik etkide dalgalanmalar ortaya çıktığında (doz sonu ya da gelgit (on/off) dalgalanmalar), levodopa ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

PEXA XR, pramipeksolün günde bir kez, ağızdan kullanılan formülasyonudur.

Başlangıç tedavisi:

Doz, aşağıda gösterildiği gibi, 0.375 mg tuz (0.26 mg baz) başlangıç dozundan itibaren basamaklı olarak artırılmalı ve doz artışları 5-7 günlük aralıklar ile yapılmalıdır. Hastalarda tolere edilemeyecek istenmeyen etkiler oluşmadığı sürece doz titrasyonu, maksimum terapötik etkinin elde edilebileceği şekilde yapılmalıdır.

PEXA XR uzatılmış salımlı tablet doz arttırma şeması

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 çabuk salım tablet almakta olan hastalar, ertesi sabah başlamak üzere, aynı günlük dozda PEXA XR'a geçiş yapabilirler. PEXA XR'a 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 artırımı sırasında, etkililik günde 1.5 mg tuz (1.05 mg baz) dozdan itibaren gözlenmiştir. Daha ileri doz ayarlamaları, klinik yanıt ve ortaya çıkan advers etkilere göre yapılmalıdır. Klinik araştırmalarda hastaların yaklaşık %5'i, 1.5 mg tuz (1.05 mg baz) dozdan daha düşük dozlar ile tedavi edilmiştir İleri Parkinson hastalığında, levodopa dozunun düşürülmesi planlandığında, günlük 1.5 mg tuz (1.05 mg baz) dozdan daha yüksek dozlar yararlı olabilir. PEXA XR ile gerek doz artırımı gerekse idame tedavisi sırasında, hasta bireyin reaksiyonları doğrultusunda, levodopa dozunun azaltılması önerilir (bkz. 4,5).

Unutulan dozlar:

Bir doz atlanırsa, PEXA XR, atlanan dozun alınması gereken zamandan sonra 12 saat içinde alınmalıdır. 12 saatten daha uzun zaman geçmişse, unutulmuş doz atlanmalı ve bir sonraki doz ertesi gün alınması gereken zamanda kullanılmalıdır.

Tedavinin sonlandırılması:

Dopaminerjik tedavinin aniden kesilmesi, nöroleptik malign sendrom gelişmesine yol açabilir.

Pramipeksol günlük doz 0.75 mg tuza (0.52 mg baz) düşünceye kadar, günde 0.75 mg tuz (0.52 mg baz), daha sonra ise günde 0.375 mg tuz (0.26 mg baz) dozlarla azaltılarak, basamak tarzında sonlandırılmalıdır (bkz. 4.4).

Uygulama şekli:

Uzatılmış salımlı (XR) tabletler su ile bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemeli, bölünmemeli ya da ezilmemelidir. Uzatılmış salımlı tabletler yiyeceklerle birlikte veya tek başına alınabilir. Her gün aynı saatte alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağımlıdır. 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 (0.26mg baz) PEXA XR 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 pramipeksol tuz (0.26 mg baz) doz miktarlarıyla maksimum günlük doz olan 2.25 mg tuza (1.57 mg baz) kadar arttırılmalıdır.

Kreatinin klerensi 30 ml/dk'nın altında olan hastaların PEXA XR ile tedavisine ilişkin veri bulunmadığı için, bu hasta grubunda PEXA XR kullanımı önerilmemektedir. Bu hastalarda PEXA XR kullanılması düşünülmelidir.

Eğer idame tedavisi esnasında böbrek fonksiyonları azalırsa, 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. Ancak, karaciğer yetmezliğinin PEXA XR farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkisi incelenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

PEXA XR'in çocuklar ve 18 yaşından küçük ergenlerdeki etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. PEXA XR'in Parkinson hastalığında pediyatrik popülasyona ilişkin bir kullanım alanı bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

PEXA XR'in eliminasyon yarı ömrü, yaşlılarda daha uzundur (bkz. 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da ürünün herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık halinde kontrendikedir (bkz. 6.1).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek yetmezliği olan bir Parkinson hastasına PEXA XR reçete edilirken, "Pozoloji ve uygulama şekli" bölümünde (bkz. 4.2) açıklandığı şekilde bir doz azaltımı önerilir.

Halüsinasyonlar

Halüsinasyonların dopamin agonistleri ve levodopa tedavisinde bir yan etki olarak bilinmektedir. Hastalar, halusinasyonların (çoğunlukla görsel) oluşabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Diskinezi

İlerlemiş Parkinson hastalığında, levodopa ile kombinasyon tedavisinde, PEXA XR'in başlangıç titrasyonu sırasında diskinezi ortaya çıkabilir. Eğer diskinezi ortaya çıkarsa, levodopa dozu azaltılmalıdır.

Aniden uyuyakalma durumu ve somnolans

Pramipeksol, özellikle Parkinson hastalarında, somnolans ve ani başlayan uyuyakalma olaylarıyla ilişkili bulunmuştur, Günlük aktiviteler sırasında ve bazı vakalarda hiçbir uyarı belirtisi vermeden ortaya çıkan aniden başlayan uyku nöbetleri yaygın olmayan sıklıkta bildirilmiştir; bu durum, bazı olgularda farkında olmaksızın ya da uyarıcı belirtiler bulunmaksızın ortaya çıkabilir. Hastalar bu konu hakkında 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 ya da tedavinin sonlandırılması düşünülebilir. Olası additif etkiler nedeniyle, hastalar, pramipeksol içeren bir ilaç kullanımı sırasında diğer sedatif ilaçlar veya alkol alırken dikkatli olmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır (bkz.4,5, 4.7 ve 4.8).

İmpuls kontrol bozuklukları

Hastalar impuls kontrol bozuklukları gelişmesi olasılığı açısından düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve hastaların bakım ve tedavisiyle ilgilenen kişiler, PEXA XR dahil dopamin agonistleriyle tedavi gören hastalarda, patolojik kumar oynama, libidoda artma, hiperseksüalite, kompulsif harcama ya da alışveriş yapma, tıkanırcasına yemek yeme ve aşırı yemek yeme gibi impuls kontrol bozukluklarının davranışsal semptomlarının görülebileceği konusunda uyarılmalıdır. Bu gibi semptomların gelişmesi durumunda dozun azaltılması ya da basamaklı şekilde azaltılarak sonlandırılması düşünülmelidir.

Mani ve deliryum

Hastalar, mani ve deliryum gelişme riski açısından düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve hastanın bakımı ile ilgilenen kişiler, pramipeksol ile tedavi edilen hastalarda mani ve deliryum ortaya çıkabileceği hakkında mutlaka uyarılmalıdır. Bu gibi semptomlar gelişirse, doz azaltılması/dozun basamaklı şekilde azaltılması ile ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

Psikotik bozuklukları olan hastalar

Psikotik bozuklukları olan hastalar dopamin agonistleri ile tedavi sadece eğer tedaviden elde edilecek potansiyel yarar, olası riskten yüksek ise uygulanmalıdır. Pramipeksol ve antipsikotik ilaçların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. 4,5).

Oftalmolojik izlem

Düzenli aralıklarla ya da görme anormalliklerinin ortaya çıkması durumunda oftalmolojik izleme yapılması önerilmektedir.

Ağır kardiyovasküler hastalık

Ağır kardiyovasküler hastalık durumunda dikkatli olunmalıdır. Dopaminergik tedavi ile genel olarak ilişkili postural hipotansiyon riski nedeniyle, özellikle tedavinin başlangıcında kan basıncının izlenmesi önerilir.

Nöroleptik malign sendrom

Dopaminergik 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. Antikolinerjik ilaçlar esas olarak biyotransformasyon yoluyla elimine edildiğinden, etkileşim potansiyeli düşüktür; Bununla birlikte, antikolinerjiklerle etkileşim konusu çalışılmamıştır. Selejilin ve levodopa ile farmakokinetik bir etkileşim göstermez.

Aktif renal eliminasyon yolağı inhibitörleri/yarışmacıları

Simetidin pramipeksolün renal klerensini, muhtemelen böbrek tübüllerindeki katyonik sekretuar transport sistemini inhibe ederek, pramipeksolün renal klerensini yaklaşık %34 oranında azaltmıştır. Bu nedenle, aktif renal eliminasyon yolağını inhibe eden ya da bu yol ile elimine olan simetidin, amantadin, meksiletin, zidovudin, sisplatin, kinin ve prokainamid gibi ilaçlar pramipeksol ile etkileşerek pramipeksol klerensinde azalmaya yol açabilir. Bu ilaçların PEXA XR uzatılmış salımlı tablet ile eş zamanlı kullanılması halinde pramipeksol dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Levodopa ile kombinasyon

PEXA XR, levodopa ile eşzamanlı veriliyorsa, levodopa dozunun azaltılması ve PEXA XR dozu artırılırken diğer antiparkinson ilaçların dozlarının sabit tutulması önerilmektedir.

Additif etki olasılığı nedeniyle, hastaların PEXA XR ile birlikte başka sedasyon yapıcı ilaçlar ya da alkol almaları durumunda dikkatli olmaları konusunda uyarılması gerekir (bkz. 4.4, 4.7 ve 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 kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

İnsanlarda gebelik ve laktasyon üzerindeki etkileri araştırılmamıştır.

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

PEXA XR gebelik sırasında açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalı, yalnızca potansiyel yararları, fetüs üzerindeki olası riske ağır bastığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsanlarda pramipeksol tedavisinin prolaktin sekresyonunu inhibe etmesi nedeniyle, laktasyon inhibisyonu beklenir. Pramipeksolün kadınlarda süte geçip geçmediği üzerinde çalışılmamıştır. Sıçanlarda etkin maddeye ait radyoaktivitenin sütteki konsantrasyonu, plazmadakinden daha yüksek bulunmuştur.

İnsanlarla ilgili veri bulunmaması nedeniyle, emzirme sırasında PEXA kullanılmamalıdır. Ancak kullanımından kaçınılamıyor ise, emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsan fertilitesi üzerinde çalışma yapılmamıştır. Pramipeksol hayvan çalışmalarında, östrus döngülerini etkilemiş ve bir dopamin agonistinden beklendiği şekilde dişi fertilitesinde azalmaya neden olmuştur. Bu çalışmalar, erkek fertilitesine yönelik, doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

Halüsinasyonlar ya da somnolans ortaya çıkabilir.

PEXA ile tedavi edilen olan ve somnolans ve/veya ani uyku episodları geçiren hastalar, bu sorunlar ortadan kalkıncaya kadar, 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 ve 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Beklenen advers reaksiyonlar

PEXA XR kullanımı sırasında aşağıdaki advers reaksiyonlar beklenmektedir; anormal rüyalar, amnezi; aşırı yeme, kompulsif alışveriş, hiperseksüalite ve patolojik kumar oynama gibi impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonlara ilişkin davranışsal semptomlar; kalp yetmezliği, konfüzyon, konstipasyon, delüzyon, baş dönmesi, diskinezi, dispne, bitkinlik, halüsinasyonlar, baş ağrısı, hıçkırık, hiperkinezi, hiperfaji, hipotansiyon, uygun olmayan antidiüretik hormon salımı, uykusuzluk, libido bozuklukları, bulantı, paranoya, periferik ödem, pnömoni; kaşıntı, döküntü ve diğer aşırı duyarlılık reaksiyonları; huzursuzluk, somnolans, aniden başlayan uyuyakalma, senkop; diplopi, bulanık görme ve görme keskinliğinde azalma dahil 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 ve pramipeksol alan hastalarda plasebo alanlara göre anlamlı olarak daha fazla bildirilmiş olan, ya da klinik önemi olduğu düşünülen olaylardır. Advers ilaç reaksiyonlarının büyük çoğunluğu hafif ile orta derecelidir, genellikle tedavinin erken dönemlerinde başlar ve tedavinin devamında ortadan kalkma eğilimindedir.

Advers reaksiyonlar, aşağıdaki sıklık kategorileri kullanılarak, sistem-organ sınıfları içinde şu sıklık tanımlarıyla bildirilmiştir (Advers reaksiyon ortaya çıkması beklenen hasta sayısı):

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	$< 1/10,000$
Bilinmiyor	eldeki verilerle hareketle tahmin edilemiyor.

Parkinson hastalarında en yaygın ($\geq 5\%$) olarak bildirilen ve pramipeksol tedavisinde plasebo ile olduğundan daha sık görülen advers ilaç reaksiyonları şunlardır; bulantı, diskinezi, hipotansiyon, baş dönmesi, somnolans, uykusuzluk, konstipasyon, halüsinasyon, baş ağrısı ve bitkinlik. Somnolans insidansı günde 1.5 mg pramipeksol tuzundan daha yüksek dozlarda artar (bkz. 4.2). Levodopa ile kombinasyonda daha sık bildirilen bir advers etki diskinezidir. Tedavinin başlangıcında, özellikle pramipeksol titrasyonu çok hızlı yapılırsa hipotansiyon ortaya çıkabilir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Pnömoni

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan: Uygun olmayan antidiüretik hormon salımı ¹

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın:	Anormal rüyalar, impuls kontrol bozuklukları ve kompulsiyonları yansıtan davranış semptomları, konfüzyon, halüsinasyonlar, uykusuzluk
Yaygın olmayan:	Tıkanırcasına yeme1, kompulsif alışveriş, delüzyon, hiperfajil, hiperseksüalite, libido bozuklukları, paranoya, patolojik kumar oynama, huzursuzluk, deliryum
Seyrek:	Mani

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 yetmezlik ¹
-----------------	---------------------------------

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: İştah azalması 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. Bu yan etki pramipeksol ile tedavi edilen 2,762 Parkinson hastasından oluşan klinik araştırma veritabanında bulunmadığı için kesin bir sıklık tahmini yapılması mümkün değildir.

Somnolans

Pramipeksol tedavisi ile somnolans yaygın sıklıkta ilişkili bulunmuş, gündüz vakti ortaya çıkan aşırı somnolans ve ani uyku vakaları ile yaygın olmayan sıklıkta ilişkili görülmüştür (bkz. 4.4).

Libido bozuklukları

Pramipeksol, libido bozuklukları (artma ya da azalma) ile yaygın olmayan sıklıkta ilişkili bulunmuştur.

İmpuls kontrol bozuklukları

PEXA XR dahil dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda, patolojik kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama ya da alışveriş, tıkanırcasına yeme ve aşırı yeme bulguları ortaya çıkabilir (bkz. 4.4).

3,090 Parkinson hastasını kapsayan, kesitsel (cross-sectional), retrospektif taramalı ve olgu-kontrollü (case-control) çalışmada, dopaminerjik ya da non-dopaminerjik tedavi alan tüm hastaların %13.6'sında, son altı ay içinde bir impuls kontrol bozukluklarına ait semptomlar görülmüştür. Gözlenen belirtiler arasında, patolojik kumar oynama, kompulsif alışveriş, tıkanırcasına yeme ve kompulsif seksüel davranışlar (hiperseksüalite) bulunur. İmpuls kontrol bozuklukları açısından olası bağımsız risk faktörleri arasında dopaminerjik tedaviler ve daha yüksek dozlardaki dopaminerjik tedavi, daha genç yaşlar (≤ 65 yaş), bekar olma ve hasta tarafından bildirilen kumar oynama davranışları ile ilgili aile öyküsü yer alır.

Kalp yetmezliği

Pramipeksol tedavisi alan hastalarda, klinik çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimlerde, kardiyak yetmezlik bildirilmiştir. Bir farmakoepidemiolojik 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).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr ; e-posta: tufam@titck.gov.tr ; tel:0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinikte masif bir doz aşımı deneyimi bulunmamaktadır. Beklenen istenmeyen etkiler, bulantı, kusma, hiperkinezi, halüsinasyonlar, ajitasyon ve hipotansiyon dahil, bir dopamin agonistinin farmakodinamik profili ile ilişkili reaksiyonlar olacaktır.

Bir dopamin agonistinin doz aşımı için belirlenmiş bir antidotu bulunmamaktadır. Eğer santral sinir sistemi stimülasyonu bulguları var ise, bir nöroleptik ajan endike olabilir. Doz aşımı tedavisinde gastrik lavaj, intravenöz sıvılar, aktif kömür uygulaması ve elektrokardiyografik izlemenin yanı sıra, genel destekleyici önlemler gerekli olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-Parkinson ilaçlar, dopamin agonistleri
ATC kodu: N04BC05

Etki mekanizması

Pramipeksol bir dopamin agonistidir, dopamin D₂ ailesi 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.

Farmakodinamik etkiler

Gönüllüler üzerinde yapılan çalışmalarda, prolaktinde doza bağlı bir azalma gözlenmiştir.

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yürütülen bir klinik araştırmada PEXA XR uzatılmış salımlı tablet formülasyonu, günde 4,5 mg tuza (3.15 mg baz), 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.

Parkinson hastalığında klinik etkililik ve güvenlilik

Hastalarda pramipeksol tedavisi, idiopatik 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. Bu hastalardan daha ileri evredeki yaklaşık 1000 kişi, eşzamanlı 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 devam çalışmalarında, etkililiğin azaldığını gösteren bir veri bulunmamaktadır.

İki yıl süreli, kontrollü, çift-kör klinik çalışmada pramipeksol ile başlangıç tedavisi, levodopa ile 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

büyük düzelme (UPDRS skorundaki ortalama değişim ile ölçüldüğü üzere) ile karşılıklı değerlendirilmelidir. Halüsinasyon ve somnolansın bütünsel insidansı, pramipeksol grubunda doz artırımı fazında genel olarak daha yüksektir. Ancak idame döneminde anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır. Parkinson hastalarında pramipeksol tedavisi başlatılırken bu noktalar dikkate alınmalıdır.

Parkinson hastalığının tedavisinde PEXA XR'ın güvenlilik ve etkililiği, üç randomize, kontrollü çalışmadan oluşan, çok uluslu bir ilaç geliştirme programında değerlendirilmiştir. İki çalışma erken evre Parkinson hastalarında, bir araştırma ileri evre Parkinson hastaları üzerinde yürütülmüştür.

PEXA XR'ın plaseboya üstünlüğü, erken evre Parkinson hastası olan toplam 539 gönüllüyü kapsayan çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 18 haftalık tedaviden sonra, hem primer (UPDRS Bölüm II+III skoru) ve hem de temel sekonder (CGI-I ve PGI-I yanıt veren oranları) etkililik sonlanım noktaları ile gösterilmiştir. Otuz üç hafta süreyle tedavi edilen hastalarda etkililiğin kalıcı olduğu gösterilmiştir. PEXA XR'ın, pramipeksol çabuk salım tabletlere göre daha az etkili olmadığı, 33. haftada UPDRS Bölüm II+III skorları ile yapılan değerlendirmelerle gösterilmiştir.

Eşzamanlı levodopa almakta olan toplam 517 ileri dönemli Parkinson hastasının yer aldığı çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada 18 haftalık tedaviden sonra, hem primer (UPDRS Bölüm II+III skoru) hem de temel sekonder (gün içinde semptomların geri döndüğü süreler) etkililik sonlanım noktalarında PEXA XR uzatılmış salımlı tabletin plaseboya karşı üstün olduğu gösterilmiştir.

Çabuk salımlı tabletten, aynı günlük dozda PEXA XR'a ertesi gün geçişin etkililik ve tolerabilitesi, erken dönemli Parkinson hastalığı olan kişiler üzerinde yürütülen çift-kör bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. PEXA XR 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 etkililik sürekliliği kriterini karşılamayan 16 hastanın yarısında, başlangıç dönemine göre değişimin klinik olarak anlamlı olmadığı kabul edilmiştir. PEXA XR uzatılmış salımlı tablete geçiş yapan sadece bir hastada ilaca bağlı advers olay geçirmiş ve hasta çalışmadan ayrılmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, Parkinson hastalığı için pediyatrik popülasyonun tüm alt-gruplarında PEXA XR ile yapılan çalışma sonuçlarının sunulması zorunluluğunu kaldırmıştır (bkz. 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

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

Bir Faz I çalışmasında, pramipeksol çabuk salımlı ve uzatılmış salımlı tabletler açlık durumunda değerlendirilmiştir. Aynı günlük dozlarda günde bir kez kullanılan PEXA XR uzatılmış salımlı tablet ve günde üç kez çabuk salımlı tablet ile ulaşılan minimum ve doruk plazma konsantrasyonları (C_{min} , C_{maks}) ve maruziyet düzeyleri (EAA) eşdeğer bulunmuştur.

Günde bir kez kullanılan PEXA XR uygulaması, günde üç kez pramipeksol çabuk salımlı tablet uygulaması ile karşılaştırıldığında, pramipeksol plazma konsantrasyonlarında 24 saat boyunca daha az sıklıkta dalgalanmaya yol açmaktadır.

Günde bir kez PEXA XR ile maksimum plazma konsantrasyonlarına 6 saat civarında ulaşılır. Maruziyet açısından kararlı duruma en geç 5 günlük bir sürekli uygulamadan sonra ulaşılmaktadır.

Genel olarak, besinler pramipeksolün biyoyararlanımını etkilemez. Yağdan zengin bir öğün, sağlıklı gönüllülerde, doruk konsantrasyonda (C_{maks}) tek doz uygulamasından sonra %24, çoklu doz uygulamasından sonra %20 civarında bir yükselmeye ve doruk plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanında yaklaşık 2 saatlik bir gecikmeye neden olmuştur. Total maruziyet (EAA) eşzamanlı yiyecek alımından etkilenmemiştir. C_{maks} 'daki artış klinik açıdan önemli kabul edilmez. PEXA XR uzatılmış salımlı tabletin etkililik ve güvenliliğinin belirlendiği Faz III çalışmalarında, hastalara ilaçlarını alırken yemek durumunu dikkate almalarına gerek olmadığı söylenmiştir.

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

Pramipeksol lineer kinetik gösterir ve plazma düzeylerinde hastalar arası varyasyon düşüktür.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Pramipeksol insanlarda sadece küçük bir oranda metabolize olmaktadır.

Eliminasyon:

¹⁴C ile işaretli bir dozun yaklaşık %90'ı böbrekler ile atılırken, feçeste %2'den daha az bulunur. Pramipeksolün total klerensi 500 ml /dk civarında ve renal klerensi 400 ml /dk civarındadır. Eliminasyon yarı ömrü ($t_{1/2}$), gençlerde 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 etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir.

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

Böbrek yetmezliği:

Pramipeksolün eliminasyonu böbrek fonksiyonlarına bağımlıdır. Kreatinin klerensi 50 ml /dk'nın üzerinde olan hastalarda, günlük dozun ya da doz uygulama sıklığının azaltılması gerekli değildir.

Kreatinin klerensi 50-30 ml /dk arasında olan hastalar için, 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli bölümüne bakınız.

Kreatinin klerensi 30 ml /dk'nın altında olan hastaların PEXA XR tablet ile tedavisine ilişkin veri bulunmamaktadır (bkz. 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin pramipeksol farmakokinetiği üzerindeki potansiyel etkisi incelenmemiştir. Ancak, karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz azaltımının gerekli olduğu düşünülmemektedir, çünkü emilen etkin maddenin yaklaşık %90'ı böbrekler yoluyla atılmaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tekrarlı doz toksisite çalışmalarında pramipeksolün temel olarak merkezi sinir sisteminde (MSS) ve dişi 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 maternotoksik dozlarda embriyotoksik etki göstermiştir. Hayvan türlerinin seçimi ve araştırılan parametrelerin kısıtlı olması nedeniyle, pramipeksolün gebelik ve erkek fertilitesi üzerindeki advers etkileri tam olarak aydınlatılmamıştır.

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

Pramipeksol genotoksik değildir. Bir karsinogenisite 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 karsinogenisite çalışmasında, ne de araştırılan diğer türlerde gözlenmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Methocel K15M
Kollidon SR
Aerosil
Etil Selüloz
Magnezyum Stearat

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Nemden korumak için orijinal kutusu içinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PEXA XR, Al/Al blister ambalajlarda 30 tablet içerir.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, 'Tıbbi Atıkların Kontrolü' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü' yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

5. RUHSAT SAHİBİ

ALİ RAİF İLAÇ SANAYİ. A.Ş.
Yeşilce Mahallesi
Doğa Sokak No:4
34418 Kağıthane / İstanbul

6. RUHSAT NUMARASI

2017/619

7. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.08.2017
Ruhsat yenileme tarihi:

8. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ