

1. NAZIV LIJEKA

Opryme 0,26 mg tableta s produženim oslobađanjem
Opryme 0,52 mg tableta s produženim oslobađanjem
Opryme 1,05 mg tableta s produženim oslobađanjem
Opryme 1,57 mg tableta s produženim oslobađanjem
Opryme 2,1 mg tableta s produženim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 0,26 mg pramipeksola (kao 0,375 mg pramipeksoldihlorid hidrat).
Jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 0,52 mg pramipeksola (kao 0,75 mg pramipeksoldihlorid hidrat).
Jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 1,05 mg pramipeksola (kao 1,5 mg pramipeksoldihlorid hidrat).
Jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 1,57 mg pramipeksola (kao 2,25 mg pramipeksoldihlorid hidrat).
Jedna tableta s produženim oslobađanjem sadrži 2,1 mg pramipeksola (kao 3 mg pramipeksoldihlorid hidrat).

Napomena:

Doze pramipeksola koje se nalaze u stručnoj literaturi odnose se na oblik soli.
Stoga će doze biti izražene i u obliku baze pramipeksola i u obliku soli pramipeksola (u zagradi).

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produženim oslobađanjem

0,26 mg: bijele ili gotovo bijele, okrugle (promjera 10 mm), blago bikonveksne tablete s utisnutom oznakom P1 na jednoj strani, s ukošenim rubovima i mogućim točkicama.
0,52 mg: bijele ili gotovo bijele, okrugle (promjera 10 mm), blago bikonveksne tablete s utisnutom oznakom P2 na jednoj strani, s ukošenim rubovima i mogućim točkicama.
1,05 mg: bijele ili gotovo bijele, okrugle (promjera 10 mm), blago bikonveksne tablete s utisnutom oznakom P3 na jednoj strani, s ukošenim rubovima i mogućim točkicama.
1,57 mg: bijele ili gotovo bijele, okrugle (promjera 10 mm), blago bikonveksne tablete s utisnutom oznakom P12 na jednoj strani, s ukošenim rubovima i mogućim točkicama.
2,1 mg: bijele ili gotovo bijele, okrugle (promjera 10 mm), blago bikonveksne tablete s utisnutom oznakom P4 na jednoj strani, s ukošenim rubovima i mogućim točkicama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Opryme je indicirana za liječenje znakova i simptoma idiopatske Parkinsonove bolesti u odraslih, u obliku monoterapije (bez levodope) ili u kombinaciji s levodopom, tj. tokom trajanja bolesti, pa sve do uznapredovale faze, kada učinak levodope jenjava ili postane nestalan te dolazi do fluktuacija u terapijskom učinku (učinak "kraja doze" ili "on-off" fluktuacije).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Opryme tablete s produženim oslobađanjem su jednokratna dnevna oralna formulacija pramipeksola.

Početna terapija

Dozu je potrebno postepeno povisivati od početne doze 0,26 mg baze (0,375 mg soli) dnevno, svakih 5-7 dana. Pod pretpostavkom da bolesnici nemaju nepodnošljive nuspojave, dozu je potrebno titrirati do postizanja maksimalnog terapijskog učinka.

Postupak povećanja doze Oprymeia tableta s produženim oslobađanjem		
Sedmica	Dnevna doza (mg baze)	Dnevna doza (mg soli)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

U slučaju potrebe za dodatnim povišenjem doze, dnevna se doza treba povisiti za 0,52 mg baze (0,75 mg soli) u sedmičnim intervalima, sve do maksimalne dnevne doze od 3,15 mg baze (4,5 mg soli). Međutim, potrebno je napomenuti da se incidencija somnolencije povećava pri dozama višim od 1,05 mg baze (1,5 mg soli) dnevno (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici koji već uzimaju Oprymeia tablete mogu se prebaciti na Oprymeia tablete s produženim oslobađanjem „preko noći“, u jednakoj dnevnoj dozi. Nakon prelaza na Oprymeia tablete s produženim oslobađanjem, doza se može podesiti prema terapijskom odgovoru bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Terapija održavanja

Individualna doza pramipeksola mora biti u rasponu od 0,26 mg baze (0,375 mg soli) do maksimalno 3,15 mg baze (4,5 mg soli) dnevno. Pri povećavanju doze, u pivotalnim studijama, djelotvornost je primijećena počevši od dnevne doze od 1,05 mg baze (1,5 mg soli). Dodatno prilagođavanje doze potrebno je provesti prema kliničkom odgovoru i pojavi nuspojava. U kliničkim ispitivanjima je oko 5% bolesnika liječeno dozama nižim od 1,05 mg baze (1,5 mg soli). U uznapredovaloj Parkinsonovoj bolesti, dnevne doze pramipeksola više od 1,05 mg baze (1,5 mg soli) mogu biti korisne u bolesnika kojima se namjerava sniziti doza levodope. Preporučuje se sniziti dozu levodope za vrijeme postupnog povećavanja doze, kao i za vrijeme terapije održavanja lijekom Oprymeia, ovisno o reakcijama pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Propuštena doza

Kada se propusti doziranje, Oprymeia tablete s produženim oslobađanjem se uzimaju u roku 12 sati nakon redovnog vremena doziranja. Nakon 12 sati, propuštena doza se preskače, a sljedeća doza se uzima sljedeći dan prema režimu doziranja.

Prekid liječenja

Nagli prekid liječenja dopaminergičkom terapijom može dovesti do razvoja malignog neuroleptičkog sindroma ili sindroma ustezanja od agonista dopamina. Stoga je potrebno postupno smanjivati dozu pramipeksola za 0,52 mg baze (0,75 mg soli) dnevno, sve dok se ukupna dnevna doza ne snizi na 0,52 mg baze (0,75 mg soli). Nakon toga se doza smanjuje za 0,26 mg baze (0,375 mg soli) dnevno (vidjeti dio 4.4). Sindrom ustezanja od agonista dopamina može se pojaviti i tokom postupnog smanjivanja doze pa može biti potrebno privremeno povisiti dozu prije nego što se nastavi s postupnim snižavanjem doze (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Eliminacija pramipeksola ovisi o bubrežnoj funkciji. Terapiju se preporučuje započeti prema sljedećoj shemi doza:

U bolesnika s klirensom kreatinina većim od 50 ml/min nije potrebno smanjivati dnevnu dozu ili učestalost doziranja.

U bolesnika s klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min, liječenje treba započeti s Oprymeia 0,26 mg tabletom s produženim oslobađanjem svaki drugi dan. Potreban je oprez, a pažljiva ocjena terapijskog odgovora i podnošljivosti treba se učiniti prije povišenja na dnevno doziranje nakon jedne sedmice. Ako je potrebno daljnje povišenje doze, doze se trebaju povisiti za 0,26 mg pramipeksola u obliku baze u sedmičnim intervalima do maksimalne doze od 1,57 mg baze pramipeksola (2,25 mg soli) dnevno.

U bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min, ne preporučuje se liječenje Oprymeia tabletama s produženim oslobađanjem, s obzirom da nisu dostupni podaci za ovu skupinu bolesnika. Potrebno je razmotriti primjenu Oprymeia tableta.

Ako se bubrežna funkcija smanji tokom terapije održavanja, potrebno je slijediti gore navedene preporuke.

Bolesnici s oštećenom funkcijom jetre

Prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre vjerojatno nije potrebno jer se oko 90%

Odobreno
ALMBIH
28.2.2025.

apsorbiranog lijeka izlučuje putem bubrega. Međutim, potrebno je znati da potencijalni uticaj insuficijencije jetre na farmakokinetiku lijeka Oprymea nije istraživano.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Oprymea u djece ispod 18 godina starosti nisu ustanovljene. Ne postoji značajna primjena Oprymea tableta s produženim oslobađanjem u pedijatrijskoj populaciji s Parkinsonovom bolešću.

Način primjene

Tablete se gutaju cijele, s vodom, te se ne smiju žvakati, dijeliti ili drobiti. Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje, te se uzimaju svaki dan, otprilike u isto vrijeme.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se Oprymea propisuje bolesnicima s Parkinsonovom bolešću koji imaju oštećenje bubrega, preporučuje se snižena doza u skladu s dijelom 4.2.

Halucinacije

Halucinacije su poznata nuspojava liječenja agonistima dopamina i levodopom. Bolesnici trebaju biti informirani o mogućnosti pojave halucinacija (uglavnom vizualnih).

Diskinezija

Tokom početne titracije lijeka Oprymea kod uznapredovale Parkinsonove bolesti, može doći do pojave diskinezija u bolesnika liječenih kombinacijom pramipeksola i levodope. Ako do toga dođe, doza levodope se mora sniziti.

Distonija

Aksijalna distonija, uključujući antekolis, kamptokormiju i pleurotonus (Pisa sindrom), povremeno je zabilježena u bolesnika s Parkinsonovom bolešću nakon početka davanja ili postupnog povećanja doze pramipeksola. Iako distonija može biti simptom Parkinsonove bolesti, simptomi u tih bolesnika poboljšali su se nakon smanjenja ili povlačenja pramipeksola. U slučaju pojave distonije potrebno je preispitati režim davanja dopaminergičkih lijekova i razmotriti prilagodbu doze pramipeksola.

Epizode iznenadnog usnivanja i somnolencija

Liječenje pramipeksolom se povezuje s pojavom somnolencije i epizodama iznenadnog usnivanja, pogotovo u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. U manje čestim slučajevima zabilježena je pojava iznenadnog usnivanja tokom dana, prilikom obavljanja svakodnevnih aktivnosti bez prethodnih svjesnih ili upozoravajućih znakova pospanosti. Tokom liječenja lijekom Oprymea bolesnici moraju biti informirani o tome, te se moraju upozoriti na povećan oprez pri upravljanju motornim vozilima ili mašinama. Bolesnici koji su doživjeli somnolenciju i/ili epizodu iznenadnog usnivanja ne smiju upravljati motornim vozilima niti mašinama. U takvih bolesnika treba se razmisliti o sniženju doze ili prekidu liječenja. Zbog mogućih dodatnih učinaka, oprez je potreban u bolesnika koji uzimaju sedative ili alkohol u kombinaciji s pramipeksolom (vidjeti dijelove 4.5, 4.7 i 4.8).

Poremećaji kontrole nagona

Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućeg razvoja poremećaja kontrole nagona. Bolesnici i njihovi negovatelji moraju biti svjesni simptoma poremećaja kontrole nagona uključujući patološku želju za kockanjem, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje koji se mogu javiti u bolesnika liječenih dopaminskim agonistima uključujući lijek Oprymea. Ako se pojave takvi simptomi treba razmisliti o sniženju doze/postupnom ukidanju lijeka.

Manija i delirij

Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućnosti razvoja manije i delirija. Bolesnici i njihovi skrbnici moraju biti svjesni mogućnosti pojave manije i delirija u bolesnika koji se liječe pramipeksolom. Ako se pojave takvi simptomi, potrebno je razmisliti o sniženju doze / postupnom ukidanju lijeka.

Bolesnici s psihotičnim poremećajima

Bolesnici s psihotičnim poremećajima smiju se liječiti agonistima dopamina samo ako je očekivana korist veća od rizika takvog liječenja. Treba izbjegavati istovremenu primjenu antipsihotičnih lijekova i pramipeksola (vidjeti dio 4.5).

Oftalmološki pregled

Preporučuje se oftalmološki pregled u redovitim intervalima ili ako se pojave poremećaji vida.

Teška kardiovaskularna bolest

U slučaju teških kardiovaskularnih bolesti, potreban je poseban oprez. Preporučuje se kontrolisanje krvnog pritiska, posebno na početku liječenja, zbog opasnosti od nastanka posturalne hipotenzije povezane s dopaminergičkom terapijom.

Maligni neuroleptički sindrom

Simptomi koji upućuju na maligni neuroleptički sindrom zabilježeni su uz nagli prekid dopaminergičke terapije (vidjeti dio 4.2).

Sindrom ustezanja od agonista dopamina

Sindrom ustezanja od agonista dopamina (engl. dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS) bio je prijavljen uz primjenu agonista dopamina, uključujući pramipeksol (vidjeti dio 4.8). Za prekid liječenja u bolesnika s Parkinsonovom bolešću potrebno je postupno snižavati dozu pramipeksola (vidjeti dio 4.2). Ograničeni podaci upućuju na to da bolesnici s poremećajima kontrole nagona i bolesnici koji primaju visoku dnevnu dozu i/ili visoke kumulativne doze agonista dopamina mogu imati veći rizik od razvoja sindroma ustezanja od agonista dopamina. Simptomi ustezanja mogu uključivati apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol te ne odgovaraju na levodopu. Prije postupnog sniženja doze i prekida primjene pramipeksola, bolesnike je potrebno upoznati s potencijalnim simptomima ustezanja. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti tijekom postupnog sniženja doze i prekida primjene. U slučaju teških i/ili ustrajnih simptoma ustezanja, može se razmotriti privremena ponovna primjena pramipeksola u najnižoj učinkovitoj dozi.

Ostaci u stolici

Neki su bolesnici prijavili pojavu ostataka u stolici koji bi mogli nalikovati čitavim Oprymeama tabletama s produljenim oslobađanjem. Ako bolesnici prijave takvo opažanje, ljekar treba ponovno procijeniti bolesnikov odgovor na terapiju.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vežanje na proteine plazme

Pramipeksol se u vrlo maloj mjeri veže na proteine plazme (<20%), te se malo biotransformira u ljudi. Stoga se ne očekuje interakcija s drugim lijekovima koji imaju uticaj na vezanje za proteine plazme ili eliminaciju putem biotransformacije. Kako se antiholinergici uglavnom eliminišu biotransformacijom, mogućnost pojave interakcije je ograničena, iako interakcija s antiholinergicima nije istraživana. Ne postoji farmakokinetička interakcija sa selegilinom i levodopom.

Inhibitori/kompetitori aktivnog renalnog sistema eliminacije

Cimetidin smanjuje klirens pramipeksola u bubrezima za oko 34%, vjerojatno inhibicijom kationskog sekrecijskog transportnog sistema u renalnim tubulima. Stoga lijekovi koji su inhibitori tog aktivnog renalnog puta eliminacije ili se tim putem odstranjuju, kao što su cimetidin, amantadin, meksiletin, zidovudin, cisplatin, kinin i prokainamid, mogu stupiti u interakciju s pramipeksolom, što može rezultirati smanjenim klirensom pramipeksola. Potrebno je razmotriti mogućnost sniženja doze pramipeksola u slučaju primjene navedenih lijekova u kombinaciji s lijekom Oprymeom.

Kombinacija s levodopom

Kada se Oprymeom primjenjuje u kombinaciji s levodopom, preporučljivo je sniziti dozu levodope i ne mijenjati doze ostalih antiparkinsonika, dok se povisuje doza lijeka Oprymeom.

Zbog mogućih dodatnih učinaka, oprez je potreban u bolesnika koji uzimaju sedative ili alkohol u kombinaciji s pramipeksolom (vidjeti dijelove 4.4, 4.7 i 4.8).

Antipsihotici

Treba izbjegavati istovremenu primjenu antipsihotičnih lijekova i pramipeksola (vidjeti dio 4.4), npr. ako se očekuju antagonistički učinci.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Učinak na trudnoću i dojenje nije istraživao u ljudi. Pramipeksol se nije pokazao teratogenim na

štakorima i zečevima, ali je bio embriotoksičan na štakorima pri dozama toksičnima za majku (vidjeti dio 5.3).

Oprymea se ne smije primjenjivati tokom trudnoće osim ako nije nužno potrebna, tj. ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Budući da liječenje pramipeksolom inhibira sekreciju prolaktina u ljudi, očekuje se inhibicija laktacije. Izlučivanje pramipeksola u majčinom mlijeku u žena nije ispitivano. U štakorica, koncentracija radioaktivnog lijeka bila je veća u mlijeku nego u plazmi. U nedostatku podataka za ljude, Oprymea se ne smije primjenjivati tokom dojenja. Međutim, ako je njegova primjena neizbježna, potrebno je prestati s dojenjem.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o plodnosti u ljudi. U studijama na životinjama, pramipeksol je uticao na spolne cikluse i smanjenu plodnost ženki, kao što se očekivalo za dopaminske agoniste. Međutim, ove studije nisu ukazale na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na mušku plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

▲ Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Oprymea može imati značajan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

Može doći do pojave halucinacija ili somnolencije.

Bolesnike koji su tokom liječenja lijekom Oprymea imali somnolenciju i/ili epizode iznenadnog usnivanja potrebno je upozoriti da ne upravljaju motornim vozilima ili obavljaju nekakve druge aktivnosti gdje bi njihova smanjena mogućnost reagiranja ponekad mogla ugroziti vlastitu ili tuđu sigurnost te dovesti do rizika za tešku ozljedu ili smrt (npr. upravljanje mašinama), sve dok takve ponovljene epizode i somnolencija ne prestanu (vidjeti također dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

4.8 Nuspojave

Na temelju analize zbirnih podataka iz placebom kontroliranih ispitivanja, koja su obuhvatila 1778 bolesnika s Parkinsonovom bolešću na pramipeksolu i 1297 bolesnika na placebo, nuspojave su se često prijavljivale za obje grupe. 67% bolesnika na pramipeksolu i 54% bolesnika na placebo prijavilo je najmanje jednu nuspojavu.

Većina nuspojava obično nastane u početku liječenja i većina ih se povuče čak i ako se nastavi liječenje.

U klasifikaciji prema organskim sistemima, nuspojave su navedene prema učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje nuspojava), uz uporabu sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Najčešće ($\geq 5\%$) prijavljene nuspojave u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, češće kod liječenja pramipeksolom nego placebo, bile su mučnina, diskinezija, hipotenzija, omaglica, somnolencija, nesanica, konstipacija, halucinacija, glavobolja i umor. Incidencija somnolencije povećava se pri dozama višim od 1,5 mg soli pramipeksola na dan (vidjeti dio 4.2). Češća nuspojava u kombinaciji s levodopom bila je diskinezija. Hipotenzija se može pojaviti na početku liječenja, naročito ako se pramipeksol prebrzo titrira.

Organski sistem	Nuspojava
Infekcije i infestacije	
Manje često	upala pluća
Poremećaji endokrinog sistema	
Manje često	neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona ¹
Psijijatrijski poremećaji	
Često	neobični snovi, bihevioralni simptomi u vidu poremećaja kontrole nagona i kompulzije, konfuzija, halucinacije, nesanica

Manje često	prejedaње ¹ , kompulzivno kupovanje, deluzije, hiperfagija ¹ , hiperseksualnost, poremećaji libida, paranoja, patološka želja za kockanjem, nemir, delirij
Rijetko	manija
Poremećaji nervnog sistema	
Vrlo često	omaglica, diskinezija, somnolencija
Često	glavobolja
Manje često	amnezija, hiperkinezija, epizode iznenadnog usnivanja, sinkopa
Poremećaji oka	
Često	poremećaji vida uključujući diplopiju, zamućeni vid i smanjenje oštine vida
Poremećaji srca	
Manje često	zatajenje srca ¹
Krvožilni poremećaji	
Često	hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često	dispneja, štucanje
Poremećaji probavnog sistema	
Vrlo često	mučnina
Često	konstipacija, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	preosjetljivost, pruritus, osip
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Rijetko	spontana erekcija penisa
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	umor, periferni edem
Nepoznato	sindrom ustezanja agonista dopamina uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol
Pretrage	
Često	smanjenje težine uključujući smanjeni apetit
Manje često	porast težine

¹ Ova nuspojava je primijećena tokom razdoblja nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Sa sigurnošću od 95%, kategorija učestalosti nije veća od "manje često", ali može biti niža. Precizna ocjena učestalosti nije moguća, s obzirom da se nuspojava nije pojavila u bazi podataka kliničkog ispitivanja od 2762 bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječenih pramipeksolom.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Somnolencija

Pramipeksol je često povezan sa somnolencijom te se manje često povezuje s pojavom prekomjerne dnevne somnolencije i epizodama iznenadnog usnivanja (vidjeti također dio 4.4).

Poremećaji libida

Pramipeksol se manje često povezuje s poremećajima libida (pojačan ili smanjen).

Poremećaji kontrole nagona

Patološka želja za kockanjem, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedaње i kompulzivno jedenje se mogu pojaviti u bolesnika koji se liječe agonistom dopamina, uključujući lijek Oprymea (vidjeti dio 4.4).

U presječnom, retrospektivnom ispitivanju „screening“-om i analizom slučaja, koje je uključivalo 3090 bolesnika s Parkinsonovom bolešću, 13,6% svih bolesnika koji su primali dopaminergičko ili nedopaminergičko liječenje imalo je simptome poremećaja kontrole nagona tokom proteklih šest mjeseci. Primijećene manifestacije uključivale su patološku želju za kockanjem, kompulzivnu kupovinu, prejedaње i kompulzivno seksualno ponašanje (hiperseksualnost). Mogući neovisni rizični faktori za poremećaje kontrole nagona uključivali su dopaminergička liječenja i više doze dopaminergičkog liječenja, mlađu dob (≤ 65 godina), status samca i samoprijavljenu obiteljsku anamnezu pojave kockanja.

Sindrom obustave agonista dopamina

Nemotorni neželjeni efekti mogu se javiti kada se smanjuje doza ili se prestaje sa upotrebom agonista dopamina, uključujući pramipeksol. Simptomi uključuju apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol (videti odeljak 4.4).

Zatajenje srca

U kliničkim studijama i tokom razdoblja nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet prijavljeno je zatajenje srca u bolesnika na pramipeksolu. U farmakoepidemiološkoj studiji, primjena pramipeksola bila je povezana s povećanim rizikom od zatajenja srca u usporedbi s neprimjenom pramipeksola (primijećeni omjer rizika 1,86; 95% CI; 1,21-2,85).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Za sada nema kliničkih iskustava masovnog predoziranja. Očekivane nuspojave su one povezane s farmakodinamičkim profilom agonista dopamina, uključujući mučninu, povraćanje, hiperkineziju, halucinacije, agitaciju i hipotenziju.

Zbrinjavanje

Nije poznat specifični antidot za predoziranje s agonistom dopamina. Ukoliko su prisutni simptomi stimulacije centralnog nervnog sistema, može biti indicirana primjena neuroleptika. Zbrinjavanje predoziranja može zahtijevati opšte mjere, zajedno s lavažom želuca, primjenom intravenskih tekućina, aktivnog ugljena i praćenjem putem elektrokardiograma.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: antiparkinsonici, agonisti dopamina, ATK oznaka: N04BC05.

Mehanizam djelovanja

Pramipeksol je agonist dopamina koji se s visokom selektivnošću i specifičnošću veže za D2 podskupinu dopaminskih receptora od kojih poseban afinitet pokazuje za D3 receptore i ima potpuno intrinzičko djelovanje.

Pramipeksol reducira parkinsonske motorne deficite, stimulirajući dopaminske receptore u strijatumu. Ispitivanja na životinjama su pokazala da pramipeksol inhibira sintezu dopamina, njegovo oslobađanje i pretvorbu.

Farmakodinamički učinci

U zdravih dobrovoljaca primijećeno je, o dozi ovisno, smanjenje razine prolaktina. U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, gdje su pramipeksol tablete s produženim oslobađanjem brže titrirane (svaka 3 dana) nego što je preporučeno do 3,15 mg baze pramipeksola (4,5 mg soli) dnevno, primijećeni su porast krvnog pritiska i srčane frekvencije. Takav učinak nije primijećen u ispitivanjima na bolesnicima.

**Odobreno
ALMBIH
28.2.2025.**

Klinička djelotvornost i sigurnost u Parkinsonovoj bolesti

U bolesnika pramipeksol otklanja znakove i simptome idiopatske Parkinsonove bolesti. Placebom kontrolisana klinička ispitivanja uključila su oko 1800 bolesnika sa stadijem I-V po Hoehn i Yahr u liječenih pramipeksolom. Njih oko 1000 bili su u uznapredovalim stadijima bolesti, istovremeno su dobivali terapiju levodopom, te su imali motoričke komplikacije.

U ranoj i uznapredovalo Parkinsonovoj bolesti, djelotvornost pramipeksola u kontroliranim kliničkim ispitivanjima održavana je tokom 6 mjeseci. Također u otvorenim produženim studijama u trajanju preko 3 godine nije bilo znakova smanjenja djelotvornosti.

U kontroliranom, dvostruko-slijepom kliničkom ispitivanju u trajanju od 2 godine, početno liječenje pramipeksolom je značajno odgodilo pojavu motoričkih komplikacija te smanjilo njihovu pojavnost u usporedbi s početnim liječenjem primjenom levodope. Odgoda pojave motoričkih komplikacija uslijed primjene pramipeksola mora se izbalansirati s većim poboljšanjem motoričke funkcije u primjeni levodope (mjereno prosječnom promjenom u UPDRS-zbroju). Ukupna incidencija halucinacija i somnolencije bila je općenito veća tokom perioda povećanja doze u grupi bolesnika liječenih pramipeksolom. Međutim, tokom primjene doze održavanja stanja, nije bilo značajnih razlika. O svemu navedenom treba voditi računa kada se započinje liječenje pramipeksolom u bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

Sigurnost i djelotvornost pramipeksol tableta s produženim oslobađanjem u liječenju Parkinsonove bolesti ocjenjivane su u multinacionalnom razvojnom programu lijeka koji se sastojao od tri randomizirana kontrolirana ispitivanja. Dva ispitivanja su provedena na bolesnicima s ranim stadijem Parkinsonove bolesti, a jedno ispitivanje je provedeno na bolesnicima s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću.

Veća djelotvornost pramipeksol tableta s produženim oslobađanjem u odnosu na placebo pokazana je nakon 18 sedmica liječenja i u primarnim (rezultat prema UPDRS, dijelovima II+III) i ključnim sekundarnim (stopa odgovora prema CGI-I i PGI-I) mjerama ishoda za djelotvornost u dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju koje je uključivalo ukupno 539 bolesnika s ranim stadijem Parkinsonove bolesti. Održavanje učinka pokazano je na bolesnicima liječenima 33 sedmice. Pramipeksol tablete s produženim oslobađanjem nisu bile inferiorne pramipeksol tabletama s trenutnim oslobađanjem, ocjenjivano prema rezultatu UPDRS ljestvice, dijelovima II+III nakon 33 sedmice.

U dvostruko-slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju, koje je uključivalo ukupno 517 bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću koji su bili na istovremenoj terapiji levodopom, pokazana je superiornost pramipeksol tableta s produženim oslobađanjem u odnosu na placebo nakon 18 sedmica liječenja i za primarne (rezultat prema UPDRS dijelovima II+III) i ključne sekundarne (*off-time*) mjere ishoda za učinkovitost.

Djelotvornost i podnošljivost prijelaza „preko noći“ s pramipeksol tableta na pramipeksol tablete s produženim oslobađanjem u jednakoj dnevnoj dozi ocjenjivane su u dvostruko-slijepom kliničkom ispitivanju na bolesnicima u ranom stadiju Parkinsonove bolesti.

Učinkovitost je održana u 87 od 103 bolesnika koji su prešli na pramipeksol tablete s produženim oslobađanjem. Od ovih 87 bolesnika, 82,8% nije promijenilo dozu, 13,8% je povišilo, a 3,4% snizilo svoju dozu.

U polovine od 16 bolesnika koji nisu udovoljili kriteriju za održavanje učinka prema rezultatu na UPDRS ljestvici, dijelovima II+III, promjena u odnosu na početnu vrijednost ne smatra se klinički značajnom.

Samo je jedan bolesnik koji je prešao na pramipeksol tablete s produženim oslobađanjem imao nuspojavu povezanu s lijekom koja je dovela do prekida terapije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pramipeksola u svim podskupinama pedijatrijske populacije s Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.2 radi podataka o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Pramipeksol se u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost je veća od 90%.

U ispitivanju faze I, u kojem su ocjenjivane pramipeksol tablete s trenutnim oslobađanjem i pramipeksol

Odobreno
ALMBIH
28.2.2025.

tablete s produženim oslobađanjem natašte, minimalne i maksimalne koncentracije u plazmi (C_{min} , C_{max}) i ekspozicija (AUC) jednakoj dnevnoj dozi pramipeksol tableta s produženim oslobađanjem, primjenjivanih jedanput dnevno i pramipeksol tableta primjenjivanih tri puta dnevno, bile su jednake.

Jednokratna dnevna primjena pramipeksol tableta s produženim oslobađanjem rjeđe izaziva fluktuacije u koncentracijama pramipeksola u plazmi tokom 24 sata u usporedbi s trokratnom dnevnom primjenom pramipeksol tableta s trenutnim oslobađanjem.

Maksimalne koncentracije u plazmi se javljaju oko 6 sati nakon primjene pramipeksol tableta s produženim oslobađanjem jedanput dnevno. Stanje dinamičke ravnoteže izloženosti se postiže najkasnije nakon 5 dana neprekidnog doziranja.

Istovremena primjena s hranom općenito ne utiče na bioraspoloživost pramipeksola. Unos obroka s visokim udjelom masnoća potaknuo je porast vršnih koncentracija (C_{max}) od oko 24% nakon jednokratne primjene i oko 20% nakon višestruke primjene doze te odgodu od oko 2 sata u postizanju vršne koncentracije u zdravih dobrovoljaca. Ukupna ekspozicija (AUC) nije bila pogođena istodobnim unosom hrane. Porast u C_{max} se ne smatra klinički značajnim. U ispitivanjima faze III, koja su utvrđivala sigurnost i učinkovitost pramipeksol tableta s produženim oslobađanjem, bolesnici su bili upućeni na uzimanje lijeka iz ispitivanja, bez obzira na unos hrane.

Dok tjelesna težina nema uticaj na AUC, pronađeno je da ima uticaj na volumen distribucije i stoga vršne koncentracije u plazmi C_{max} . Smanjena tjelesna težina za 30 kg rezultira porastom C_{max} od 45%. Međutim, u fazi III kliničkog ispitivanja na bolesnicima s Parkinsonovom bolešću nije pronađen klinički značajan uticaj tjelesne težine na terapijski učinak i podnošljivost pramipeksol tableta s produženim oslobađanjem.

Pramipeksol pokazuje linearnu kinetiku i malenu varijaciju vrijednosti u plazmi među bolesnicima.

Distribucija

U ljudi se pramipeksol u manjoj mjeri veže na proteine (<20%), ali ima velik volumen distribucije (400 l). Visoke koncentracije u moždanom tkivu primijećene su u štakora (oko 8 puta u usporedbi s plazmatskim).

Biotransformacija

Pramipeksol se u ljudi metabolizira u maloj količini.

Eliminacija

Bubrežna ekskrecija nepromijenjenog pramipeksola je glavni put eliminacije lijeka. Oko 90% doze označene radioaktivnim ugljikom ^{14}C izlučuje se putem bubrega, dok se manje od 2% nalazi u fecesu. Ukupni klirens pramipeksola iznosi oko 500 ml/min, a renalni klirens je oko 400 ml/min. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) varira od 8 sati u mladih sve do 12 sati u starijih osoba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Studije toksičnosti ponavljanih doza pokazuju da pramipeksol dovodi do funkcionalnih učinaka uglavnom putem djelovanja na centralni nervni sistem i ženski reproduktivni sistem, najvjerojatnije kao rezultat povećanog farmakodinamičkog učinka pramipeksola.

Smanjenje dijastoličkog i sistoličkog pritiska i broja otkucaja srca uočeno je u patuljastih svinja, kao i sklonost k hipotenzivnom učinku u majmuna.

Potencijalni učinak pramipeksola na reproduktivnu funkciju istraživan je na štakorima i zečevima. Pramipeksol nije bio teratogen u štakora i zečeva, ali je bio embriotoksičan u štakora primijenjen u dozama toksičnima za majku. Zbog selekcije životinjskih vrsta i ograničenosti istraživanih parametara, nema konačnog zaključka o nuspojavama pramipeksola na trudnoću i mušku plodnost.

Odgodeni spolni razvoj (tj. prepucijsko odvajanje i vaginalno otvaranje) primijećen je na štakorima. Nije poznat značaj za ljude.

Pramipeksol se nije pokazao genotoksičnim. U ispitivanju karcinogenosti, muški štakori su razvili hiperplaziju i adenome Leydigovih stanica, što se objašnjava inhibirajućim učinkom pramipeksola na prolaktin. Ovo otkriće nema veći klinički značaj za ljude. Isto ispitivanje je također pokazalo da je u dozama od 2 mg/kg (soli) i višim, pramipeksol povezan s retinalnom degeneracijom u albino štakora. To nije primijećeno u pigmentiranih štakora, niti u ispitivanjima karcinogenosti 2-godišnjih albino

miševa, a niti u drugim ispitivanim životinjskim vrstama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

hipromeloza
kukuruzni škrob
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvajte na temperaturi do 30°C u originalnom pakovanju zbog zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/desikant/PE-Al folija): 30 tableta s produženim oslobađanjem, u kutiji.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

Proizvođač gotovog lijeka

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija
TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Opryme, 0,26 mg, 30 tableta sa produženim oslobađanjem: 04-07.3-2-4525/19 od 06.02.2020.
Opryme, 0,52 mg, 30 tableta sa produženim oslobađanjem: 04-07.3-2-4526/19 od 06.02.2020.
Opryme, 1,05 mg, 30 tableta sa produženim oslobađanjem: 04-07.3-2-4527/19 od 06.02.2020.
Opryme, 1,57 mg, 30 tableta sa produženim oslobađanjem: 04-07.3-2-4528/19 od 06.02.2020.
Opryme, 2,1 mg, 30 tableta sa produženim oslobađanjem: 04-07.3-2-4529/19 od 06.02.2020.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA : 28.02.2025.

**Odobreno
ALMBIH
28.2.2025.**