

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Miraparkin 0,18 mg δισκία
Miraparkin 0,7 mg δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Miraparkin 0,18 mg δισκία: περιέχουν 0,18 mgπραμιπεξόλη βάσεως (ως 0,25 mgπραμιπεξόλη άλατος [δινδροχλωρική μονοϋδρική]).
Miraparkin 0,7 mg δισκία: περιέχουν 0,7 mgπραμιπεξόλη βάσεως (ως 1,0 mgπραμιπεξόλη άλατος [δινδροχλωρική μονοϋδρική]).

Παρακαλώ σημειώστε:

Οι δόσεις τηςπραμιπεξόλης όπως δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία αναφέρονται στη μορφή του άλατος.

Συνεπώς, οι δόσεις θα εκφράζονται τόσο σεπραμιπεξόλη βάση όσο και σεπραμιπεξόλη άλας (σε παρένθεση).

Έκδοχο με γνωστή δράση: Τα δισκία Miraparkin περιέχουν μαννιτόλη.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

Περιεκτικότητα (mg βάσης/ mg άλατος)	Εμφάνιση
0,18 / 0,25	λευκά, αμφίκυρτα, επιμήκη, χαραγμένα και στις δύο πλευρές δισκία (διαστάσεις: 8 mm × 4 mm περίπου)
0,7 / 1,0	λευκά, στρογγυλά, επίπεδα, χαραγμένα στη μια πλευρά δισκία (διαμέτρου: 9 mm περίπου)

Miraparkin 0,18 mg και 0,7 mg δισκία:
Το δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δυο ίσα μέρη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Miraparkin ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία των σημείων και των συμπτωμάτων της ιδιοπαθούς νόσου του Parkinson, μόνο (χωρίς λεβοντόπα) ή σε συνδυασμό με λεβοντόπα, δηλαδή στην πορεία της νόσου, μέχρι τα τελικά στάδια όταν το αποτέλεσμα της λεβοντόπα εξασθενεί ή γίνεται ασυνεχές και υπάρχουν διακυμάνσεις του θεραπευτικού αποτελέσματος (τέλος της δόσης ή “on off” διακυμάνσεις).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Νόσος του Parkinson

Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα, να καταπίνονται με νερό και μπορεί να ληφθούν ανεξάρτητα των γευμάτων. Η ημερήσια δόση χορηγείται 3 φορές την ημέρα σε ίσες διηρημένες δόσεις.

Αρχική θεραπεία

Οι δόσεις πρέπει να αυξάνονται σταδιακά από μία αρχική δόση 0,264 mg βάσεως (0,375 mg άλατος) την ημέρα και μετά να αυξάνεται κάθε 5 - 7 ημέρες. Με την προϋπόθεση ότι οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, η δόση θα πρέπει να ρυθμίζεται ώστε να επιτευχθεί το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Αυξανόμενο Δοσολογικό Σχήμα τηςπραμιπεξόλης				
Εβδομάδα	Δόση (mg βάσεως)	Ολική Ημερήσια Δόση (mg βάσεως)	Δόση (mg άλατος)	Ολική Ημερήσια Δόση (mg άλατος)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,25	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

Εάν κρίνεται αναγκαία μία περαιτέρω αύξηση της δόσης, η ημερήσια δόση θα πρέπει να αυξάνεται ανά 0,54 mg βάσεως (0,75 mg άλατος) σε εβδομαδιαία διαστήματα μέχρι τη μέγιστη δόση των 3,3 mg βάσεως (4,5 mg άλατος) την ημέρα.

Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης της υπνηλίας αυξάνεται σε δόσεις υψηλότερες από 1,5 mg (άλατος) ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.8).

Θεραπεία συντήρησης

Η ατομική δόση τηςπραμιπεξόλης κυμαίνεται από 0,264 mg βάσεως (0,375 mg άλατος) έως τη μέγιστη δόση των 3,3 mg βάσεως (4,5 mg άλατος) την ημέρα. Κατά τη διάρκεια κλιμάκωσης της δόσης σε κεντρικές μελέτες, παρατηρήθηκε αποτελεσματικότητα η οποία άρχισε με ημερήσια δόση 1,1 mg βάσεως (1,5 mg άλατος). Περαιτέρω ρυθμίσεις της δόσης πρέπει να γίνονται με βάση την κλινική ανταπόκριση και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε κλινικές μελέτες περίπου 5% των ασθενών έλαβε δόσεις κάτω του 1,1 mg βάσεως (1,5 mg άλατος). Σε προχωρημένη νόσο του Parkinson, δόσεις τηςπραμιπεξόλης υψηλότερες από 1,1 mg βάσεως (1,5 mg άλατος) την ημέρα μπορεί να είναι χρήσιμες σε ασθενείς στους οποίους στοχεύεται μείωση της θεραπείας με λεβοντόπα. Συνιστάται η δόση της λεβοντόπα να μειώνεται κατά τη διάρκεια, τόσο της κλιμάκωσης της δόσης, όσο και της θεραπείας συντήρησης με Miraparkin εξαρτώμενη από τις ατομικές αντιδράσεις των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.5).

Διακοπή της θεραπείας

Η απότομη διακοπή της ντοπαμινεργικής θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη νευροληπτικού κακοήθους συνδρόμου. Η διακοπή τηςπραμιπεξόλης πρέπει να γίνεται βαθμιαία σε ρυθμό 0,54 mg βάσεως (0,75 mg άλατος) ημερησίως μέχρις ότου η ημερησια δόση μειωθεί στα 0,54 mg βάσεως (0,75 mg άλατος). Στη συνέχεια η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 0,264 mg βάσεως (0,375 mg άλατος) ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική ανεπάρκεια

Η αποβολή τηςπραμιπεξόλης εξαρτάται από τη νεφρική λειτουργία. Το κάτωτι δοσολογικό σχήμα προτείνεται για αρχική θεραπεία:

Ασθενείς με καθαρή κρεατινίνη πάνω από 50 ml/λεπτό δεν απαιτούν ελάττωση της ημερήσιας δόσης ή της συχνότητας δοσολογίας.

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μεταξύ 20 και 50 ml/λεπτό, η αρχική ημερήσια δόση τηςπραμιπεξόλης, πρέπει να χορηγείται σε δύο διηρημένες δόσεις αρχίζοντας από 0,088 mg βάσεως (0,125 mg άλατος) δύο φορές την ημέρα (0,176 mg βάσεως/0,25 mg άλατος την ημέρα). Δε θα πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη ημερήσια δόση των 1,57 mgπραμιπεξόλης βάσης (2,25 mg άλατος).

Σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη από 20 ml/λεπτό, η ημερήσια δόση τηςπραμιπεξόλης πρέπει να χορηγείται σε μία εφάπαξ ημερήσια δόση αρχίζοντας με 0,088 mg βάσεως (0,125 mg άλατος). Δε θα πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη ημερήσια δόση των 1,1 mgπραμιπεξόλης βάσης (1,5 mg άλατος).

Εάν η νεφρική λειτουργία εξασθενήσει κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, θα πρέπει να μειώνεται η ημερήσια δόση του Miraparkin στο ίδιο ποσοστό που μειώνεται και η κάθαρση κρεατινίνης δηλαδή εάν η κάθαρση κρεατινίνης μειώνεται κατά 30% τότε και η ημερήσια δόση του Miraparkin πρέπει να μειωθεί κατά 30%. Η ημερήσια δόση μπορεί να χορηγηθεί σε δύο διηρημένες δόσεις εάν η κάθαρση της κρεατινίνης είναι μεταξύ 20 και 50 ml/λεπτό και σε εφάπαξ ημερήσια δόση εάν η κάθαρση κρεατινίνης είναι λιγότερη από 20 ml/λεπτό.

Ηπατική ανεπάρκεια

Ρύθμιση της δοσολογίας σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια πιθανόν να μην είναι απαραίτητη, αφού περίπου 90% της δραστικής ουσίας που έχει απορροφηθεί, αποβάλλεται από τα νεφρά. Εν τούτοις, η πιθανή επίδραση της ηπατικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική τηςπραμιπεξόλης δεν έχει διερευνηθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Miraparkin σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Miraparkin στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της νόσου του Parkinson.

Διαταραχή Tourette

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Miraparkin δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών καθώς η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό. Το Miraparkin δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ή εφήβους με διαταραχή Tourette εξαιτίας της αρνητικής ισορροπίας οφέλους-κινδύνου για αυτήν τη διαταραχή (βλ. παράγραφο 5.1).

Τρόπος χορήγησης

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται από το στόμα, να καταπίνονται με νερό και μπορεί να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Όταν συνταγογραφείται το Miraparkin σε ασθενή με νόσο του Parkinson και με νεφρική ανεπάρκεια, συνιστάται μείωση της δόσης σύμφωνα με την παράγραφο 4.2.

Ψευδαισθήσεις

Οι ψευδαισθήσεις είναι γνωστές ως παρενέργεια της θεραπείας με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές και λεβοντόπα. Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορηθούν ότι μπορεί να παρουσιάσουν ψευδαισθήσεις (κυρίως οπτικές).

Δυσκινησία

Σε προχωρημένη νόσο του Parkinson, σε συνδυασμένη θεραπεία με λεβοντόπα, δυσκινησία μπορεί να εμφανισθεί κατά τη διάρκεια της αρχικής ρύθμισης της δοσολογίας του Miraparkin. Αν παρατηρηθεί δυσκινησία, η δόση της λεβοντόπα θα πρέπει να μειωθεί.

Δυστονία

Αξονική δυστονία, συμπεριλαμβανομένης της κάμψης της κεφαλής προς τα εμπρός (antecollis), της καμπτοκορμίας και του πλαγιότονου (σύνδρομο Pisa) έχει αναφερθεί περιστασιακά σε ασθενείς με νόσο του Parkinson μετά από έναρξη ή σταδιακή αύξηση δόσηςπραμιπεξόλης. Αν και η δυστονία μπορεί να αποτελεί σύμπτωμα της νόσου του Parkinson, τα συμπτώματα στους εν λόγω ασθενείς βελτιώνονται μετά από μείωση ή διακοπή τηςπραμιπεξόλης. Εάν παρατηρηθεί δυστονία, θα πρέπει να επανεξετάζεται η χορήγηση ντοπαμινεργικής φαρμακευτικής αγωγής και να εξεταστεί το ενδεχόμενο προσαρμογής της δόσηςπραμιπεξόλης.

Αιφνίδια έναρξη ύπνου και υπνηλία

Ηπραμιπεξόλη έχει συσχετισθεί με υπνηλία και αιφνίδια πρόκληση ύπνου, ιδιαίτερα σε ασθενείς με νόσο του Parkinson. Αιφνίδια πρόκληση ύπνου κατά τη διάρκεια των δραστηριοτήτων της ημέρας, σε μερικές περιπτώσεις χωρίς την εμφάνιση προειδοποιητικών σημείων, έχει αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για αυτό και να συμβουλευούνται να προσέχουν ενόσω οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Miraparkin. Ασθενείς που βίωσαν υπνηλία και/ή αιφνίδια πρόκληση ύπνου δεν πρέπει να οδηγούν ούτε να χειρίζονται μηχανήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Miraparkin. Επιπλέον, μπορεί να ληφθεί υπόψη μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Λόγω των πιθανών αθροιστικών επιδράσεων, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή όταν οι ασθενείς λαμβάνουν άλλα κατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα ή οιοπνευματώδη σε συνδυασμό μεπραμιπεξόλη (βλ. παράγραφο 4.5, 4.7 και παράγραφο 4.8).

Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την ανάπτυξη διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων. Οι ασθενείς και οι θεράποντες θα πρέπει να ενημερωθούν ότι συμπτώματα συμπεριφοράς διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων συμπεριλαμβανομένων παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, αυξημένη γενετήσια ορμή, υπερσεξουαλικότητα, ψυχαναγκαστικές δαπάνες ή αγορές, κραιπάλη φαγητού και ψυχαναγκαστική λήψη τροφής μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που έλαβαν ως αγωγή αγωνιστές της ντοπαμίνης, περιλαμβανομένου και του Miraparkin. Μείωση της δόσης/σταδιακή διακοπή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη αν τέτοια συμπτώματα αναπτυχθούν.

Μανία και παραλήρημα

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την ανάπτυξη μανίας και παραληρήματος. Οι ασθενείς και οι θεράποντες θα πρέπει να ενημερωθούν ότι η μανία και το παραλήρημα μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή μεπραμιπεξόλη. Μείωση της δόσης/σταδιακή διακοπή θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη εάν τέτοια συμπτώματα εμφανιστούν.

Ασθενείς με ψυχωσικές διαταραχές

Σε ασθενείς με ψυχωσικές διαταραχές πρέπει να χορηγούνται αγωνιστές ντοπαμίνης μόνο εάν τα πιθανά οφέλη αντισταθμίζουν τους κινδύνους. Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχορήγηση αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων μεπραμιπεξόλη (βλ. παράγραφο 4.5).

Οφθαλμολογικός έλεγχος

Συνιστάται οφθαλμολογικός έλεγχος σε τακτά χρονικά διαστήματα ή εφόσον παρατηρηθούν διαταραχές της όρασης.

Σοβαρές καρδιαγγειακές νόσοι

Χρειάζεται προσοχή σε περίπτωση βαρείας καρδιαγγειακής νόσου. Συνιστάται ο έλεγχος της πίεσης του αίματος, ειδικά στην αρχή της θεραπείας λόγω του γενικού κινδύνου της ορθοστατικής υπότασης που σχετίζεται με τη ντοπαμινεργική θεραπεία.

Κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο

Συμπτώματα που υποδηλώνουν κακώθες νευροληπτικό σύνδρομο έχουν αναφερθεί με την απότομη διακοπή ντοπαμινεργικής θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο απόσυρσης αγωνιστών της ντοπαμίνης

Για τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, η πραμιπεξόλη πρέπει να μειώνεται βαθμιαία (βλ. παράγραφο 4.2). Μη κινητικές ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να εμφανιστούν κατά τη βαθμιαία μείωση ή τη διακοπή των αγωνιστών της ντοπαμίνης συμπεριλαμβανομένης της πραμιπεξόλης. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν απάθεια, άγχος, κατάθλιψη, κόπωση, εφίδρωση και πόνο ο οποίος μπορεί να είναι σοβαρός. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με αυτό πριν τη βαθμιαία μείωση του αγωνιστή της ντοπαμίνης, και να παρακολουθούνται τακτικά στη συνέχεια. Σε περίπτωση επίμονων συμπτωμάτων, ενδέχεται να είναι απαραίτητη η αύξηση της δόσης της πραμιπεξόλης προσωρινά (βλ. παράγραφο 4.8).

Επαύξηση

Αναφορές στη βιβλιογραφία δείχνουν ότι η θεραπευτική αγωγή άλλης ένδειξης με ντοπαμινεργικά φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα επιδείνωση. Η επιδείνωση αφορά την εμφάνιση των συμπτωμάτων νωρίς το βράδυ (ή ακόμα και το απόγευμα), επίταση των συμπτωμάτων και επέκταση των συμπτωμάτων περιλαμβανομένων και άλλων άκρων. Η επαύξηση εξετάστηκε ειδικά σε μια ελεγχόμενη κλινική μελέτη για 26 εβδομάδες. Η επαύξηση παρατηρήθηκε σε 11,8% των ασθενών της ομάδας της πραμιπεξόλης (N=152) και σε 9,4% των ασθενών της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (N=149). Η ανάλυση Kaplan-Meier του χρόνου ως την επαύξηση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων πραμιπεξόλης και εικονικού φαρμάκου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δέσμευση με πρωτεΐνες του πλάσματος

Η πραμιπεξόλη δεσμεύεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε πολύ μικρό (<20%) ποσοστό και παρουσιάζει ελάχιστη βιομετατροπή στον άνθρωπο. Έτσι, αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν τη δέσμευση των πρωτεϊνών του πλάσματος ή την αποβολή με βιομετατροπή δεν είναι πιθανές. Καθώς τα αντιχολινεργικά απομακρύνονται κυρίως δια βιομετατροπής, η δυνατότητα αλληλεπίδρασης είναι περιορισμένη αν και δεν έχει τεκμηριωθεί αλληλεπίδραση με αντιχολινεργικά. Δεν υπάρχει φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με σελεγγιλίνη και λεβοντόπα.

Αναστολείς/ανταγωνιστές της ενεργού οδού νεφρικής απέκκρισης

Η σιμετιδίνη μείωσε τη νεφρική κάθαρση της πραμιπεξόλης περίπου κατά 34%, ενδεχομένως δι' αναστολής του κατιονικού εκκριτικού συστήματος μεταφοράς των νεφρικών σωληναρίων. Συνεπώς, φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς αυτής της ενεργού οδού νεφρικής απέκκρισης, όπως σιμετιδίνη, αμανταδίνη, μεξιλετίνη, ζιδοβουδίνη, σισπλατίνη, κινίνη και προκαϊναμίδη, ενδέχεται να αλληλεπιδράσουν με την πραμιπεξόλη με αποτέλεσμα τη

μειωμένη απέκκριση τηςπραμιπεξόλης. Μείωση της δόσης τηςπραμιπεξόλης θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν όταν αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χορηγούνται ταυτόχρονα με το Miraparakin.

Συνδυασμός με λεβοντόπα

Όταν το Miraparakin χορηγηθεί σε συνδυασμό με λεβοντόπα, συστήνεται η δόση της λεβοντόπα να μειώνεται και να κρατείται σταθερή η δόση των άλλων αντιπαρκινσονικών φαρμακευτικών προϊόντων ενώ αυξάνεται η δόση του Miraparakin.

Λόγω των πιθανών αθροιστικών επιδράσεων, θα πρέπει να συνιστάται προσοχή όταν οι ασθενείς λαμβάνουν άλλα κατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα ή οιοπνευματώδη σε συνδυασμό μεπραμιπεξόλη. (βλ. παραγράφους 4.4, 4.7 και 4.8).

Αντιψυχωσικά φαρμακευτικά προϊόντα

Θα πρέπει να αποφεύγεται η συγχρόνηση αντιψυχωσικών φαρμακευτικών προϊόντων μεπραμιπεξόλη (βλ. παράγραφο 4.4), π.χ. μπορεί να αναμένονται ανταγωνιστικές δράσεις.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Η επίδραση στην κύηση και τη γαλουχία δεν έχει διερευνηθεί σε ανθρώπους. Ηπραμιπεξόλη σε επίμυες και κουνέλια δεν έδειξε τερατογένεση, αλλά βρέθηκε εμβρυοτοξική στον επίμυ σε δόσεις που ήταν τοξικές για τη μητέρα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Miraparakin δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός αν είναι ξεκάθαρα απαραίτητο, δηλαδή αν το πιθανό όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

Επειδή η θεραπεία μεπραμιπεξόλη αναστέλλει την έκκριση της προλακτίνης, στους ανθρώπους, πρέπει να αναμένεται η αναστολή της γαλουχίας. Η απέκκριση τηςπραμιπεξόλης στο μητρικό γάλα δεν έχει μελετηθεί στις γυναίκες. Στους επίμυες η συγκέντρωση της ραδιενεργής δραστικής ουσίας ήταν υψηλότερη στο μητρικό γάλα απ' ότι στο πλάσμα.

Λόγω απουσίας στοιχείων για τον άνθρωπο, το Miraparakin, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Εν τούτοις, αν η χρήση του δεν μπορεί να αποφευχθεί, ο θηλασμός θα πρέπει να διακοπεί.

Γονιμότητα

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με την επίδραση στην ανθρώπινη γονιμότητα. Σε μελέτες σε ζώα, ηπραμιπεξόλη επηρέασε τους οιστρικούς κύκλους και μείωσε τη γυναικεία γονιμότητα όπως αναμενόταν για έναν αγωνιστή της ντοπαμίνης. Παρ' όλα αυτά, αυτές οι μελέτες δεν ήταν ενδεικτικές για άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς δράσεις σε σχέση με την ανδρική γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Miraparakin έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Μπορεί να εμφανισθούν ψευδαισθήσεις ή υπνηλία.

Ασθενείς που λαμβάνουν Miraparakin και παρουσιάζουν υπνηλία και/ή αιφνίδια επεισόδια ύπνου, πρέπει να πληροφορούνται ότι δεν πρέπει να οδηγούν ούτε να συμμετέχουν σε άλλες δραστηριότητες, όπου η μειωμένη εγρήγορση θα μπορούσε να θέσει εκείνους ή άλλα άτομα σε κίνδυνο σοβαρού τραυματισμού ή θανάτου (π.χ. χειρισμός μηχανημάτων), μέχρι αυτά τα

επαναλαμβανόμενα επεισόδια και η υπνηλία υποχωρήσουν. (βλ. επίσης τις παραγράφους 4.4, 4.5 και 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Βάσει της συγκεντρωτικής ανάλυσης των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών, που περιελάμβαναν συνολικά 1.923 ασθενείς οι οποίοι ελάμβανανπραμιπεξόλη και 1.354 ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν συχνά και στις δύο ομάδες, 63% των ασθενών που έλαβανπραμιπεξόλη και 52% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ανέφεραν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια.

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου συνήθως εμφανίζεται κατά τα αρχικά στάδια της αγωγής και οι περισσότερες έχουν την τάση να εξαφανίζονται ακόμα και καθώς η αγωγή συνεχίζεται.

Ανά κατηγορία οργανικού συστήματος οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται με βάση τη συχνότητά τους, (αριθμός ασθενών που αναμένεται να εμφανίσουν την ανεπιθύμητη ενέργεια), σύμφωνα με τις ακόλουθες κατηγορίες: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Νόσος του Parkinson, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι πιο συχνά ($\geq 5\%$) αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με νόσο του Parkinson, οι οποίες ήταν πιο συχνές με αγωγή μεπραμιπεξόλη από ότι με Εικονικό Φάρμακο ήταν ναυτία, δυσκινησία, υπόταση, ζάλη, υπνηλία, αϋπνία, δυσκοιλιότητα, ψευδαίσθηση, κεφαλαλγία και κόπωση. Η εμφάνιση υπνηλίας είναι αυξημένη σε δόσεις υψηλότερες από 1,5 mg άλατοςπραμιπεξόλης ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2). Μια πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σε συνδυασμό με λεβοντόπα ήταν η δυσκινησία. Κατά την έναρξη της αγωγής, μπορεί να εμφανιστεί υπόταση, ιδιαίτερα αν ηπραμιπεξόλη τιτλοποιείται πολύ γρήγορα.

Πίνακας 1: Νόσος του Πάρκινσον

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000)	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			πνευμονία		
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης ¹		
Ψυχιατρικές διαταραχές		αϋπνία ψευδαισθήσεις διαταραγμένα όνειρα συγχυτική κατάσταση συμπτώματα διαταραχών συμπεριφοράς που αφορούν σε διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων και ψυχαναγκαστικές-καταναγκαστικές διαταραχές	ψυχαναγκαστικές αγορές παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια ανησυχία υπερσεξουαλικότητα παραληρητική ιδέα διαταραχή της γενετήσιας ορμής παράνοια παραλήρημα επεισοδιακή υπερφαγία ¹ υπερφαγία ¹	μανία	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	υπνηλία ζάλη δυσκινησία	κεφαλαλγία	αιφνίδια έναρξη ύπνου αμνησία υπερκινησία συγκοπτικό επεισόδιο		
Οφθαλμικές διαταραχές		διαταραχή όρασης περιλαμβανομένης διπλωπίας θάμβου οράσεως μειωμένης οπτικής οξύτητας			
Καρδιακές διαταραχές			καρδιακή ανεπάρκεια ¹		
Αγγειακές διαταραχές		υπόταση			
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			δύσπνοια λόξυγγας		
Διαταραχές του γαστρεντερικού	ναυτία	δυσκοιλιότητα έμετος			
Διαταραχές του δέρματος και			υπερευαισθησία κνησμός		

του υποδόριου ιστού			εξάνθημα		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		κόπωση περιφερικό οίδημα			σύνδρομο απόσυρσης αγωνιστών της ντοπαμίνης συμπεριλαμβανομένης απάθειας, άγχους, κατάθλιψης, κόπωσης, εφίδρωσης και πόνου
Παρακλινικές εξετάσεις		μείωση βάρους συμπεριλαμβανομένης μειωμένης όρεξης	αύξηση βάρους		

[†] Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια έχει παρατηρηθεί μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Με 95% βεβαιότητα, η κατηγορία συχνότητας δεν είναι μεγαλύτερη από όχι συχνή, αλλά μπορεί να είναι χαμηλότερη. Η ακριβής εκτίμηση της συχνότητας δεν είναι δυνατή καθώς η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν εμφανίστηκε στη βάση δεδομένων κλινικών μελετών 2.762 ασθενών με Νόσο του Parkinson που έλαβαν αγωγή μεπραμιπεξόλη.

Άλλη ένδειξη, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι περισσότερο συχνές ($\geq 5\%$) ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με άλλη ένδειξη υπό αγωγή μεπραμιπεξόλη ήταν ναυτία, κεφαλαλγία, ζάλη και κόπωση. Ναυτία και κόπωση αναφέρθηκαν περισσότερο συχνά σε γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε μεπραμιπεξόλη (20,8% και 10,5%, αντιστοίχως) σε σύγκριση με άνδρες (6,7% και 7,3%, αντιστοίχως).

Πίνακας 2: Άλλη ένδειξη

Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές (≥1/10)	Συχνές (≥1/100 έως <1/10)	Όχι συχνές (≥1/1.000 έως <1/100)	Μη γνωστές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις			πνευμονία ¹	
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος			σύνδρομο απρόσφορης έκκρισης αντιδιουρητικής ορμόνης ¹	
Ψυχιατρικές διαταραχές		αϋπνία διαταραγμένα όνειρα	ανησυχία συγχυτική κατάσταση ψευδαισθήσεις διαταραχή της γενετήσιας ορμής παραληρητική ιδέα ¹ υπερφαγία ¹ παράνοια ¹ μανία ¹ παραλήρημα ¹ συμπτώματα διαταραχών συμπεριφοράς ελέγχου παρορμήσεων και καταναγκασμών ¹ (όπως: ψυχαναγκαστικές αγορές, παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, υπερσεξουαλικότητα, επεισοδιακή υπερφαγία)	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		κεφαλαλγία ζάλη υπνηλία	αιφνίδια έναρξη ύπνου συγκοπτικό επεισόδιο δυσκινησία αμνησία ¹ υπερκινησία ¹	
Οφθαλμικές διαταραχές			διαταραχή όρασης περιλαμβανομένης μειωμένης οπτικής οξύτητας διπλωπίας θάμβου οράσεως	
Καρδιακές διαταραχές			καρδιακή ανεπάρκεια ¹	
Αγγειακές διαταραχές			υπόταση	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου			δύσπνοια λόξυγγας	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	ναυτία	δυσκοιλιότητα έμετος		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού			υπερευαισθησία κνησμός εξάνθημα	
Γενικές		κόπωση	περιφερικό οίδημα	σύνδρομο απόσυρσης

διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης				αγωνιστών της ντοπαμίνης συμπεριλαμβανομένης απάθειας, άγχους, κατάθλιψης, κόπωσης, εφίδρωσης και πόνου
Παρακλινικές εξετάσεις			μείωση βάρους συμπεριλαμβανομένης μειωμένης όρεξης αύξηση βάρους	

¹ Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια έχει παρατηρηθεί μετά από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Με 95% βεβαιότητα, η κατηγορία συχνότητας δεν είναι μεγαλύτερη από όχι συχνή, αλλά μπορεί να είναι χαμηλότερη. Η ακριβής εκτίμηση της συχνότητας δεν είναι δυνατή καθώς η ανεπιθύμητη ενέργεια δεν εμφανίστηκε στη βάση δεδομένων κλινικών μελετών 1.395 ασθενών που έλαβαν αγωγή μεπραμιπεξόλη.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπνηλία

Ηπραμιπεξόλη συσχετίζεται συχνά με υπνηλία και έχει συσχετισθεί όχι συχνά με υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας και αιφνίδια επεισόδια ύπνου (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Διαταραχές γενετήσιας ορμής

Ηπραμιπεξόλη μπορεί να συσχετισθεί όχι συχνά με διαταραχές της γενετήσιας ορμής (αυξημένη ή μειωμένη).

Διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων

Παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, αυξημένη γενετήσια ορμή, υπερσεξουαλικότητα, ψυχαναγκαστικές δαπάνες ή αγορές, κραιπάλη φαγητού και ψυχαναγκαστική λήψη τροφής μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που έλαβαν ως αγωγή αγωνιστές της ντοπαμίνης, περιλαμβανομένου και του Miraparkin (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μια μελέτη διασταυρούμενων ομάδων, αναδρομικής επιλογής και ελέγχου περιστατικών που περιλάμβανε 3.090 ασθενείς με νόσο του Parkinson, το 13,6% των ασθενών που ελάμβαναν ντοπαμινεργική ή μη ντοπαμινεργική αγωγή, είχαν συμπτώματα, διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων κατά τη διάρκεια των τελευταίων έξι μηνών. Οι εκδηλώσεις που παρατηρήθηκαν περιλάμβαναν παθολογική ενασχόληση με τυχερά παιχνίδια, ψυχαναγκαστικές αγορές, κραιπάλη φαγητού, και ψυχαναγκαστική σεξουαλική συμπεριφορά (υπερσεξουαλικότητα). Οι πιθανοί ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου των διαταραχών ελέγχου των παρορμήσεων περιλάμβαναν ντοπαμινεργικές αγωγές και υψηλότερες δόσεις ντοπαμινεργικών αγωγών, νεότερη ηλικία (≤ 65 έτη), άτομα που δεν ήταν παντρεμένα και οικογενειακό ιστορικό συμπεριφορών ενασχόλησης με τυχερά παιχνίδια που αναφέρθηκε αυθόρμητα.

Καρδιακή ανεπάρκεια

Σε κλινικές μελέτες και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά αναφέρθηκε καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς μεπραμιπεξόλη. Σε μια φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη η χρήση τηςπραμιπεξόλης σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας σε σύγκριση με μη χρήση τηςπραμιπεξόλης (ποσοστό κινδύνου που παρατηρήθηκε 1,86, 95% CI, 1,21-2,85).

Σύνδρομο απόσυρσης αγωνιστών της ντοπαμίνης

Μη κινητικές ανεπιθύμητες ενέργειες ενδέχεται να εμφανιστούν κατά τη βαθμιαία μείωση ή τη διακοπή των αγωνιστών της ντοπαμίνης συμπεριλαμβανομένης τηςπραμιπεξόλης. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν απάθεια, άγχος, κατάθλιψη, κόπωση, εφίδρωση και πόνο (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε μαζική υπερδοσολογία. Οι αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες θεωρούνται εκείνες που σχετίζονται με το φαρμακοδυναμικό προφίλ ενός αγωνιστή ντοπαμίνης και συμπεριλαμβάνουν ναυτία, έμετο, υπερκινητικότητα, ψευδαισθήσεις, διέγερση και υπόταση. Δεν έχει βρεθεί αντίδοτο για υπερδοσολογία με αγωνιστή ντοπαμίνης. Αν παρατηρηθούν συμπτώματα διέγερσης του ΚΝΣ, ενδείκνυται ένα νευροληπτικό φάρμακο. Αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας απαιτεί γενικά υποστηρικτικά μέτρα μεταξύ των οποίων πλύση στομάχου, ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, χορήγηση ενεργού άνθρακα και ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιπαρκινσονικά φάρμακα, αγωνιστές ντοπαμίνης, κωδικός ATC: N04BC05

Μηχανισμός δράσης

Ηπραμιπεξόλη είναι ένας αγωνιστής ντοπαμίνης, που συνδέεται με υψηλή εκλεκτικότητα και ειδικότητα στην D₂ υπο-οικογένεια ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Έχει εκλεκτική χημική συγγένεια με τους D₃ υποδοχείς και έτσι έχει πλήρη ενδογενή δράση.

Ηπραμιπεξόλη ομαλοποιεί τις κινητικές διαταραχές των παρκινσονικών, διεγείροντας τους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στο ραβδωτό σώμα. Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι ηπραμιπεξόλη αναστέλλει τη σύνθεση, απελευθέρωση και επαναπρόσληψη της ντοπαμίνης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε εθελοντές έχει παρατηρηθεί δοσοεξαρτώμενη μείωση της εκκρίσεως προλακτίνης. Σε μια κλινική μελέτη με υγιείς εθελοντές, όπου τα δισκίαπραμιπεξόλης παρατεταμένης αποδέσμευσης τιτλοποιήθηκαν γρηγορότερα (κάθε 3 ημέρες) από ότι συνιστάται μέχρι 3,15 mgπραμιπεξόλης βάσης (4,5 mg άλατος) ημερησίως, μια αύξηση στην αρτηριακή πίεση και

τον καρδιακό ρυθμό παρατηρήθηκε. Τέτοια επίδραση δεν παρατηρήθηκε σε μελέτες όπου συμμετείχαν ασθενείς.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια για τη νόσο του Parkinson

Σε ασθενείς ηπραμιπεξόλη ανακουφίζει τις διαταραχές και τα συμπτώματα της ιδιοπαθούς νόσου του Parkinson. Διεξήχθησαν ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με περίπου 1.800 ασθενείς σε Hoehn και Yahr στάδια I-V οι οποίοι έλαβαν αγωγή μεπραμιπεξόλη. Από αυτούς περίπου 1.000 ασθενείς που βρίσκονται σε πιο προχωρημένα στάδια έλαβαν συγχρόνως αγωγή με λεβοντόπα ενώ υπέφεραν από κινητικές επιπλοκές.

Σε πρόωπη και προχωρημένη νόσο του Parkinson, σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες η αποτελεσματικότητα τηςπραμιπεξόλης διατηρήθηκε για περίπου έξι μήνες. Σε ανοικτές συνεχιζόμενες μελέτες διάρκειας περισσότερο από τρία χρόνια δεν υπήρξαν σημεία μείωσης της αποτελεσματικότητας.

Σε μία ελεγχόμενη διπλή τυφλή κλινική μελέτη διάρκειας 2 χρόνων, η αρχική θεραπεία μεπραμιπεξόλη επιβραδύνει σημαντικά την έναρξη κινητικών επιπλοκών και ελαττώνει την εμφάνισή τους σε σύγκριση με την αρχική θεραπεία με λεβοντόπα. Αυτή η καθυστέρηση σε κινητικές επιπλοκές μεπραμιπεξόλη θα πρέπει να αντισταθμίζεται με τη μεγαλύτερη βελτίωση της κινητικής λειτουργίας με λεβοντόπα (που μετριέται με τη μέση αλλαγή στην βαθμολογία UPDRS). Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ψευδαισθήσεων και υπνηλίας ήταν γενικά υψηλότερη στην φάση κλιμάκωσης της δόσης με την ομάδα τηςπραμιπεξόλης. Ωστόσο, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά κατά τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Τα σημεία αυτά θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την έναρξη της θεραπείας μεπραμιπεξόλη σε νοσοκομειακούς ασθενείς με νόσο του Parkinson.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τηνπραμιπεξόλη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη νόσο του Parkinson (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια για τη Διαταραχή Tourette

Η αποτελεσματικότητα τηςπραμιπεξόλης (0,0625-0,5 mg/ημέρα) με παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-17 ετών με Διαταραχή Tourette εκτιμήθηκε σε μια 6 εβδομάδων, διπλή-τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη με μεταβαλλόμενη δόση. Συνολικά 63 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (43 στηνπραμιπεξόλη, 20 στο εικονικό φάρμακο). Το πρωτεύον τελικό σημείο ήταν η μεταβολή από τις αρχικές τιμές στο Total Tic Score (TTS) της κλίμακας Yale Global Tic Severity (YGTSS). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην ομάδα που ελάμβανεπραμιπεξόλη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ούτε για το πρωτεύον τελικό σημείο ούτε για οποιαδήποτε από τα δευτερεύοντα τελικά σημεία αποτελεσματικότητας συμπεριλαμβανομένης της συνολικής βαθμολογίας YGTSS, Η Καθολική εντύπωση του ασθενούς - Βελτίωση (PGI-I), η Καθολική κλινική εντύπωση - Βαρύτητα (CGI-S). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συμβαίνουν σε τουλάχιστον 5% των ασθενών στην ομάδα τηςπραμιπεξόλης και πιο συχνά σε ασθενείς που ακολουθούν αγωγή μεπραμιπεξόλη από ότι σε ασθενείς σε αγωγή με εικονικό φάρμακο ήταν: πονοκέφαλος (27,9%, εικονικό φάρμακο 25,0%), υπνηλία (7,0%, εικονικό φάρμακο 5,0%), ναυτία (18,6%, εικονικό φάρμακο 10%), έμετος (11,6%, εικονικό φάρμακο 0,0%), πόνος στο επιγάστριο (7,0%, εικονικό φάρμακο 5,0%), ορθοστατική υπόταση (9,3%, εικονικό φάρμακο 5,0%), μυαλγία (9,3%, εικονικό φάρμακο 5,0%), διαταραχή ύπνου (7,0%, εικονικό φάρμακο 0,0%), δύσπνοια (7,0%, εικονικό φάρμακο 0,0%) και λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (7,0%, εικονικό φάρμακο 5,0%). Άλλες σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της μελέτης των φαρμάκων για ασθενείς που λαμβάνουνπραμιπεξόλη ήταν συγχυτική κατάσταση, διαταραχή του λόγου και επιδεινωθείσα κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.2).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Ηπραμιπεξόλη απορροφάται γρήγορα και πλήρως μετά τη χορήγηση από το στόμα. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι μεγαλύτερη από 90% και οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται μεταξύ 1 και 3 ωρών. Ταυτόχρονη χορήγηση με τροφή δεν μειώνει την έκταση της απορρόφησης της πραμιπεξόλης, αλλά μειώνει το ρυθμό της απορρόφησης. Η πραμιπεξόλη εμφανίζει γραμμική κινητική και μικρό εύρος διακύμανσης επιπέδων πλάσματος μεταξύ των ασθενών.

Κατανομή

Στους ανθρώπους η πρωτεϊνική σύνδεση της πραμιπεξόλης είναι πολύ χαμηλή (< 20 %) και ο όγκος κατανομής είναι μεγάλος (400 l). Παρατηρήθηκαν υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου στον εγκεφαλικό ιστό σε επίμυες (περίπου οκταπλάσιες σε σύγκριση με το πλάσμα).

Βιομετασχηματισμός

Ηπραμιπεξόλη μεταβολίζεται στους ανθρώπους σε μικρή μόνο έκταση.

Αποβολή

Η νεφρική απέκκριση της αμετάβλητης πραμιπεξόλης είναι η κύρια οδός αποβολής. Περίπου 90 % του φαρμάκου που έχει επισημανθεί με ¹⁴C απεκκρίνεται από τα νεφρά ενώ λιγότερο από 2 % ανευρίσκεται στα κόπρανα. Η ολική κάθαρση της πραμιπεξόλης είναι περίπου 500 ml/λεπτό και η νεφρική κάθαρση είναι περίπου 400 ml/λεπτό. Ο χρόνος ημιζωής αποβολής (t_{1/2}) ποικίλλει από 8 ώρες στους νέους έως 12 ώρες στους ηλικιωμένους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων έδειξαν ότι ηπραμιπεξόλη ασκεί λειτουργικές επιδράσεις, που αφορούν κυρίως το ΚΝΣ και το αναπαραγωγικό σύστημα του θηλυκού πιθανόν ως αποτέλεσμα μιας υπερβολικής φαρμακοδυναμικής επίδρασης της πραμιπεξόλης.

Πτώση της διαστολικής και συστολικής πίεσης όσο και μείωση του καρδιακού ρυθμού παρατηρήθηκαν σε ινδικά χοιρίδια, και μία υποτασική επίδραση εμφανίσθηκε σε πιθήκους.

Οι πιθανές επιδράσεις της πραμιπεξόλης στην αναπαραγωγική λειτουργία έχουν μελετηθεί σε επίμυες και κουνέλια. Ηπραμιπεξόλη δεν προκάλεσε τερατογένεση σε επίμυες και κουνέλια αλλά βρέθηκε να είναι εμβρυοτοξική σε επίμυες όταν χορηγήθηκε σε δόσεις τοξικές στη μητέρα. Λόγω της επιλογής των ζωικών ειδών και των περιορισμένων παραμέτρων που εξετάστηκαν, οι ανεπιθύμητες ενέργειες της πραμιπεξόλης στην κύηση και τη γονιμότητα του αρσενικού δεν έχουν πλήρως καθορισθεί.

Μία καθυστέρηση στη σεξουαλική ανάπτυξη (δηλ. διαχωρισμός ακροποσθίας και άνοιγμα του κόλπου) παρατηρήθηκε σε αρουραίους. Η συσχέτιση στους ανθρώπους δεν είναι γνωστή.

Ηπραμιπεξόλη δεν είναι γονιδοτοξική. Σε μελέτη καρκινογένεσης, οι αρσενικοί επίμυες ανέπτυξαν κυτταρική υπερπλασία Leydig και αδενώματα, γεγονός οφειλόμενο στην ανασταλτική επίδραση της πραμιπεξόλης επί της προλακτίνης. Το εύρημα αυτό δεν παρουσιάζει κλινική σχέση με τον άνθρωπο. Η ίδια η μελέτη έδειξε ότι ηπραμιπεξόλη σχετιζόταν με εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς σε δόσεις των 2 mg/kg (άλατος) και μεγαλύτερες σε αλφιστικούς (*albino*) επίμυες. Το τελευταίο αυτό εύρημα δεν παρατηρήθηκε ούτε σε μελαχρωστικούς επίμυες ούτε σε μία διαιτη μελέτη καρκινογένεσης σε αλφιστικούς (*albino*) επίμυες ή σε κανένα άλλο ζωικό είδος που μελετήθηκε.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Άμυλο αραβοσίτου
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Άμυλο αραβοσίτου (χαμηλής υγρασίας 5%)
Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο
Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα δισκία παρέχονται σε συσκευασία blister OPA/Aluminium/PVC/Aluminium
Μεγέθη συσκευασίας: 30, 100 δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

INNOVIS PHARMA ΑΝΩΝΥΜΗ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΚΑΙ ΚΑΛΛΥΝΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Δ.Τ. INNOVIS PHARMA
A.E.B.E. Specifar ABEE
28ης Οκτωβρίου 1,
Αγ. Βαρβάρα, 123 51,
Αθήνα — Ελλάδα
Τηλ.: +30 210 54 01 500
email: info@specifar.gr

Λεωφ. Μαραθώνος 144
15351, Παλλήνη Αττικής

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Miraparkin 0,18 mg: 29148/14/16-9-2015
Miraparkin 0,7 mg: 29149/14/16-9-2015

Μορφοποιήθηκε: Γραμματοσειρά: 10
στ.

Μορφοποιήθηκε: Γραμματοσειρά: 10
στ.

Μορφοποιήθηκε: Γραμματοσειρά: 10
στ.

Μορφοποιήθηκε: Γραμματοσειρά: 10
στ., Ελληνικά

Μορφοποιήθηκε: Γραμματοσειρά: 10
στ.

Μορφοποιήθηκε: Γραμματοσειρά: 10
στ., Ελληνικά

Μορφοποιήθηκε: Αγγλικά (Η.Π.Α.)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14-7-2009

Ημερομηνία ανανέωσης: 16-9-2015

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ