

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy/aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pramipexolu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Na základě důkazů ve vědecké literatuře je zařazení informace týkající se rizikových faktorů abstinčního syndromu při vysazení dopaminového agonisty (DAWS) považováno za relevantní. Přítomnost impulzivních poruch (ICD) byla konzistentně spojena s DAWS v šesti retrospektivních přehledech a v jedné prospektivní observační studii. Vysoké denní dávky a vysoké kumulativní dávky dopaminových agonistů (DA) byly nekonzistentně spojeny s DAWS. Bez ohledu na nekonzistentnost důkazy ukazují na spojení mezi DAWS a vysokými denními dávkami a/nebo kumulativními dávkami dopaminových agonistů. Na základě těchto zjištění považujeme za relevantní, aby byly do souhrnu údajů o přípravku, bodu 4.4, zařazeny rizikové faktory ICD, vysoké dávky a/nebo kumulativní dávky dopaminových agonistů (DA).

DAWS byl hlášen převážně u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PD), i když jsou zprávy o jeho výskytu i u pacientů se syndromem neklidných nohou (RLS). Text o vysazení pramipexolu nemá tedy být omezen na indikaci PD. Proto má být v bodě 4.4 „snižování“ týkající se DAWS doplněno o „vysazení“, aby bylo znění platné i pro indikaci RLS (snižování není v indikaci RLS vyžadováno).

Protože se příznaky DAWS vyskytují po snížení dávky/vysazení dopaminových agonistů, je nezbytné rozlišovat mezi nedostatečnou dávkou v léčbě základního onemocnění a DAWS. Pokud jsou příznaky DAWS chybně připsány PD, mohl by lékař zvyšovat dávku levodopy, to však příznaky DAWS nezmírní. Protože se kombinovaná léčba DA a levodopou často používá, považujeme za důležité, aby byli zdravotničtí pracovníci informováni, že abstinční příznaky na zvýšení dávky levodopy neodpovídají, což může pomoci v diferenciální diagnostice.

Kromě toho považujeme za důležitou aktualizaci SmPC, bodu 4.2, a PIL, bodu 3, zařazením informace týkající se vysazení léčby a DAWS.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se pramipexolu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího/léčivých přípravků obsahujících pramipexol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek
registrovaný/léčivé přípravky registrované národně**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

- Bod 4.2

Dávkování

Parkinsonova nemoc

Přerušení léčby

Náhlé přerušení dopaminergní léčby může vést k rozvoji neuroleptického maligního syndromu **nebo abstinčního syndromu při vysazení dopaminového agonisty**. Pramipexol je třeba postupně redukovat o 0,54 mg báze (0,75 mg soli) denně do dosažení denní dávky 0,54 mg báze (0,75 mg soli). Poté je nutno dávku snižovat o 0,264 mg báze (0,375 mg soli) denně (viz bod 4.4). **Abstinční syndrom při vysazení dopaminového agonisty se může přesto při snižování dávky vyskytnout a před opětovným zahájením postupného snižování dávky může být nezbytné její přechodné zvýšení (viz bod 4.4).**

- Bod 4.4

Upozornění je třeba upravit následovně:

~~Abstinční syndrom při vysazení dopaminového agonisty~~

~~Při ukončení léčby u pacientů s Parkinsonovou nemocí má být dávka pramipexolu snižována postupně (viz bod 4.2). Při snižování dávky nebo ukončení podávání dopaminových agonistů, včetně pramipexolu, se mohou objevit nemotorické nežádoucí účinky. Příznaky zahrnují apatii, úzkost, depresi, únavu, pocení a bolest a mohou být závažné. Pacienti o tom mají být informováni před zahájením snižování dávky dopaminového agonisty a pak pravidelně sledováni. V případě přetrvávajících příznaků může být nutné dávku pramipexolu dočasně zvýšit (viz bod 4.8).~~

Abstinční syndrom při vysazení dopaminového agonisty (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

Syndrom DAWS byl hlášen u dopaminových agonistů včetně pramipexolu (viz bod 4.8). Při ukončení léčby u pacientů s Parkinsonovou nemocí má být dávka pramipexolu snižována postupně (viz bod 4.2).

Omezené údaje ukazují, že pacienti s impulzivními poruchami a pacienti léčení vysokými denními dávkami a/nebo vysokými kumulativními dávkami dopaminových agonistů mohou být vystaveni vyššímu riziku rozvoje syndromu DAWS. Abstinční příznaky při vysazení mohou zahrnovat apatii, úzkost, depresi, únavu, pocení a bolest a na levodopu nereagují. Pacienti mají být o možných abstinčních příznacích při vysazení informováni před zahájením snižování dávky a před vysazením pramipexolu. Během snižování dávky a vysazování mají být pacienti pečlivě sledováni. V případě závažných a/nebo přetrvávajících abstinčních příznaků lze zvážit opětovné přechodné podávání pramipexolu v nejnižší účinné dávce.

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

- Bod 3 – Jak se [název přípravku] užívá

Jestliže jste přestal(a) užívat [název přípravku]

Nepřerušujte léčbu přípravkem [název přípravku] bez porady s lékařem. Jestliže musíte přestat s užíváním tohoto přípravku, lékař Vám bude dávku postupně snižovat. Tento postup snižuje riziko zhoršení příznaků.

Jestliže trpíte Parkinsonovou nemocí, nesmíte léčbu přípravkem [název přípravku] náhle přerušit. Náhlé přerušení může způsobit vývoj stavu, který se označuje jako neuroleptický maligní syndrom, který může znamenat významné ohrožení zdraví. Mezi jeho příznaky patří:

- akineze (ztráta svalového pohybu)
- svalová ztuhlost
- horečka
- nestálý krevní tlak
- tachykardie (zrychlení srdeční činnosti)
- zmatenost
- snížení úrovně vědomí (např. kóma)

Pokud přípravek [název přípravku] vysadíte nebo snížíte jeho dávku, může se u Vás také rozvinout stav zvaný abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty. Příznaky mohou zahrnovat depresi, apatii, úzkost, únavu, pocení nebo bolest. Pokud se u Vás tyto příznaky vyskytnou, je třeba, abyste kontaktoval(a) svého lékaře.