POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pramix 0,088 mg tablete
Pramix 0,18 mg tablete
Pramix 0,7 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Pramix 0,088 mg tablete
Ena tableta vsebuje 0,088 mg pramipeksola (v obliki 0,125 mg pramipeksolijevega diklorida monohidrata).

Pramix 0,18 mg tablete
Ena tableta vsebuje 0,18 mg pramipeksola (v obliki 0,25 mg pramipeksolijevega diklorida monohidrata).

Pramix 0,7 mg tablete
Ena tableta vsebuje 0,7 mg pramipeksola (v obliki 1,0 mg pramipeksolijevega diklorida monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Pramix 0,088 mg tablete
Bele do belkaste, neobložene, okrogle tablete, ravne na obeh straneh.

Pramix 0,18 mg tablete
Bele do belkaste, neobložene, ovalne tablete, z zarezo na obeh straneh.
Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Pramix 0,7 mg tablete
Bele do belkaste, neobložene, okrogle tablete, z zarezo na obeh straneh.
Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pramix je indicirano za zdravljenje znakov in simptomov idiopatske Parkinsonove bolezni, bodisi samostojno (brez levodope), ali pa v kombinaciji z levodopo, to je v vseh obdobjih bolezni, v zadnjih stadijih, ko učinek levodope oslabi ali postane nestalen in prihaja do nihanj v zdravilnem učinku (konec delovanja odmerka ali nihanje z vklopi in izklopi.
Zdravilo Pramix je indicirano za simptomatsko zdravljenje zmerno do močno izraženega idiopatskega sindroma nemirnih nog v odmerkih do 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli) (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Prosimo, da upoštevate naslednje:
V literaturi navedeni odmerki pramipeksola se nanašajo na zdravilno učinkovino v obliki soli. Zato so velikosti odmerkov izražene tako v količini baze pramipeksola kot v količini soli pramipeksola (v oklepaju).

Parkinsonova bolezen

Tablete je treba jemati peroralno, tako da se jih pogoltne z vodo; jemati jih je mogoče skupaj s hrano ali samostojno. Dnevni odmerek se vzame razdeljen na tri enake obroke trikrat dnevno.

Začetno zdravljenje:
Odmerke je treba postopoma povečevati od začetnega odmerka 0,264 mg pramipeksola (0,375 mg soli) dnevno, ta odmerek pa se nato na vsakih 5 do 7 dni povečuje. Ob pogoju, da pri bolnikih ne pride do pojava neželenih učinkov, ki jih ni mogoče prenašati, je odmerek treba prilagajati tako, da dosežemo največji zdravilni učinek.

Shema povečevanja odmerkov pramipeksola				
Teden	Odmerek (mg baze)	Skupni dnevni odmerek (mg baze)	Odmerek (mg soli)	Skupni dnevni odmerek (mg soli)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

V primeru, da je potrebno nadaljnje povečevanje odmerkov, je treba dnevni odmerek povečevati za 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli) v tedenskih časovnih presledkih, do največjega odmerka 3,3 mg pramipeksola (4,5 mg soli) dnevno.
Vendar pa se je treba zavedati tega, da je pogostnost pojavljanja zaspanosti povečana pri odmerkih, ki presegajo 1,5 mg dnevno (glejte poglavje 4.8).

Vzdrževalno zdravljenje:
Posamezen odmerek mora biti v območju od 0,264 mg pramipeksola (0,375 mg soli) do največ 3,3 mg pramipeksola (4,5 mg soli) dnevno. Med povečevanjem odmerka v treh vodilnih raziskavah so začetek učinkovanja zaznali pri dnevnih odmerkih 1,1 mg pramipeksola (1,5 mg soli). Nadaljnja prilagajanja odmerkov je treba izvajati ob upoštevanju kliničnega odgovora in pojavljanja neželenih učinkov. V kliničnih študijah se je približno 5 % bolnikov zdravilo z odmerki, manjšimi od 1,1 mg (1,5 mg soli). Pri napredovali Parkinsonovi bolezni so lahko pri bolnikih, pri katerih je potrebno zmanjšati odmerke levodope, koristni odmerki večji od 1,1 mg (1,5 mg soli) dnevno. Priporočljivo je, da se odmerke levodope zmanjša tako med obdobjem povečevanja odmerka pramipeksola kot med obdobjem vzdrževalnega zdravljenja s pramipeksolom, odvisno od odzivov pri posameznih bolnikih.

Prenehanje zdravljenja:
Nenadno prenehanje dopaminergičnega zdravljenja ima lahko za posledico razvoj nevroleptičnega malignega sindroma. Zato je treba odmerke pramipeksola zmanjševati s hitrostjo 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli) dnevno, dokler se dnevni odmerek ne zmanjša na 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli). Po tem je odmerek treba zmanjševati s hitrostjo 0,264 mg pramipeksola (0,375 mg soli) na dan (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic:
Izločanje pramipeksola je odvisno od delovanja ledvic. Za začetek zdravljenja je priporočljiva naslednja shema odmerjanja:
Pri bolnikih z očistkom kreatinina nad 50 ml/min dnevnega odmerka ni potrebno zmanjševati. Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 20 in 50 ml/min je treba dnevni odmerek pramipeksola dati v dveh ločenih odmerkih, pri čemer se začne z odmerkom 0,088 mg pramipeksola (0,125 mg soli) dvakrat dnevno (0,176 mg pramipeksola / 0,25 mg soli dnevno).

Pri bolnikih z očistkom kreatinina manj kot 20 ml/min je treba dnevni odmerek pramipeksola dati v enkratnem odmerku, začenši z 0,088 mg pramipeksola (0,125 mg soli) dnevno.

V primeru, da do zmanjšanja delovanja ledvic pride med vzdrževalnim zdravljenjem, je treba dnevni odmerek pramipeksola zmanjšati za enak odstotek kolikor znaša zmanjšanje očistka kreatinina, npr. če se očistek kreatinina zmanjša za 30 %, je treba dnevni odmerek pramipeksola zmanjšati za 30 %. Dnevni odmerek se lahko da v dveh ločenih odmerkih kadar se očistek kreatinina nahaja med 20 in 50 ml/min, in v enkratnem dnevnem odmerku, če očistek kreatinina znaša manj kot 20 ml/min.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter
Prilagajanje odmerkov pri bolnikih z odpovedjo delovanja jeter verjetno ni potrebno, saj se približno 90% absorbirane zdravilne učinkovine izloči preko ledvic. Vendar pa morebitnega vpliva jetrne insuficience na farmakokinetiko pramipeksola niso raziskovali.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost pramipeksola pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista dokazani. Pri Parkinsonovi bolezni ni ustrezne indikacije za uporabo pramipeksola pri pediatrični populaciji.

Sindrom nemirnih nog

Tablete je treba jemati peroralno, tako da se jih pogoltne z vodo, jemati pa jih je mogoče skupaj s hrano ali samostojno.
Priporočeni začetni odmerek je 0,088 mg pramipeksola (0,125 mg soli), ki se ga vzame enkrat dnevno, 2 do 3 ure pred spanjem. Pri bolnikih, pri katerih je potrebno dodatno simptomatsko lajšanje, se odmerek lahko poveča vsakih 4 do 7 dni, do največ 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli) dnevno (kot je prikazano v razpredelnici spodaj).

Shema odmerjanja pramipeksola		
Stopnja prilagajanja odmerka	Enkraten dnevni večerni odmerek (mg pramipeksola)	Enkraten dnevni večerni odmerek (mg soli)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* če je potrebno		

Odziv pri bolniku je treba oceniti po treh mesecih zdravljenja, ponovno pa je treba premisliti o nadaljevanju zdravljenja. Če se zdravljenje prekine za več kot nekaj dni, ga je treba ponovno začeti s prilagajanjem odmerka, na tak način, kot je opisano zgoraj.

Prenehanje zdravljenja
Ker dnevni odmerek za zdravljenje sindroma nemirnih nog ne bo presegel 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli), je zdravljenje s pramipeksolom mogoče prekiniti brez postopnega zmanjševanja odmerkov. V 26-tedenskem, s placebom nadzorovanem preskušanju, so se simptomi sindroma nemirnih nog po nenadni ukinitvi zdravljenja ponovili (poslabšanje simptomov v primerjavi z njihovo izhodiščno jakostjo) pri 10 odstotkih bolnikov (pri 14 od 135). Ta učinek je bil podoben ne glede na odmerek.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic:
Izločanje pramipeksola je odvisno od delovanja ledvic. Pri bolnikih z očistkom kreatinina nad 20 ml/min dnevnega odmerka ni potrebno zmanjševati.

Uporabe pramipeksola pri bolnikih na hemodializi, ali pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem ledvic, niso preučevali.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter
Prilagajanje odmerkov pri bolnikih z odpovedjo delovanja jeter ni potrebno, saj se približno 90 % absorbirane zdravilne učinkovine izloči preko ledvic.

Pediatrična populacija
Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti, pramipeksola ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Tourettov sindrom
Pediatrična populacija
Uporaba pramipeksola ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker pri tej populaciji učinkovitost in varnost zdravila še nista dokazani. Pramipeksola ne smemo uporabljati pri otrocih in mladostnikih s Tourettovim sindromom, ker obstaja pri tej motnji negativno razmerje med koristjo in tveganjem (glejte poglavje 5.1).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Kadar se pramipeksol predpisuje bolnikom s Parkinsonovo boleznijo, pri katerih je delovanje ledvic zmanjšano, je priporočljivo uporabiti manjše odmerke, skladno s poglavjem 4.2.

Halucinacije

Halucinacije so znane kot neželeni učinek zdravljenja z dopaminskimi agonisti in levodopo. Bolnike je treba seznaniti s tem, da lahko pride do pojava halucinacij (predvsem vidnih).

Diksinezija

Pri napredovali Parkinsonovi bolezni lahko pri kombiniranem zdravljenju z levodopo pride do pojava diskinezij med začetnim prilagajanjem odmerka pramipeksola. Če pride do pojava diskinezij, je treba odmerek levodope zmanjšati.

Nenaden začetek spanca in zaspanost

Pramipeksol je bil povezan z zaspanostjo in epizodami nenadnega začetka spanca, še zlasti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Občasno so poročali o nenadnem začetku spanca med dnevnimi dejavnostmi, v nekaterih primerih ne da bi se bolniki tega zavedali in brez opozorilnih znakov. Bolnike je treba s tem seznaniti in jim svetovati, da so med zdravljenjem s pramipeksolom pri vožnji vozila ali pri upravljanju s stroji pazljivi. Bolniki, pri katerih se je pojavila zaspanost in/ali epizoda nenadnega začetka spanca, ne smejo voziti ali upravljati s stroji. Poleg tega lahko pride v poštev zmanjšanje odmerkov ali prenehanje zdravljenja. Zaradi možnih aditivnih učinkov je priporočljiva previdnost kadar bolniki jemljejo druga zdravila s pomirjevalnim učinkom ali alkohol v kombinaciji s pramipeksolom (glejte poglavje 4.5, 4.7 in poglavje 4.8).

Motnje pri nadzoru spodbud

Pri bolnikih je treba redno spremljati razvoj motenj pri nadzoru spodbud. Simptomi motenj pri nadzoru spodbud pri bolnikih, ki prejemajo dopaminske agoniste, vključno s pramipeksolom, vključujejo pojav bolezenske zasvojenosti z igrami na srečo, povečan libido, hiperseksualnos, kompulzivno zapravljanje ali nakupovanje, . zaužitje velikih količin hrane v kratkem času in

kompulzivno uživanje hrane.. Premisliti je treba o zmanjšanju odmerka ali o postopnem prenehanju zdravljenja, če se pojavijo omenjeni simptomi.

Bolniki s psihotičnimi motnjami

Bolnike s psihotičnimi motnjami se lahko dopaminskimi agonisti zdravi le v primeru, da so morebitne koristi večje od tveganj.

Sočasnega jemanja antipsihotičnih zdravil skupaj s pramipeksolom se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Oftalmološko preverjanje

Oftalmološko preverjanje je priporočljivo izvajati v rednih časovnih presledkih, ali v primeru, da pride do nepravilnosti kar zadeva vid.

Hudo kardiovaskularno obolenje

V primeru hudega kardiovaskularnega obolenja je potrebna previdnost. Priporočljivo je preverjanje krvnega tlaka, še posebno na začetku zdravljenja, zaradi splošnega tveganja za pojav posturalne hipotenzije, povezane z dopaminergičnim zdravljenjem.

Nevroleptični maligni sindrom

Poročali so o pojavu simptomov, ki nakazujejo nevroleptični maligni sindrom, pri nenadnem prenehanju dopaminergičnega zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Avgmentacija
Poročila v literaturi nakazujejo, da ima zdravljenje sindroma nemirnih nog z dopaminergičnimi zdravili lahko za posledico avgmentacijo (poslabšanje simptomov).
Avgmentacija se nanaša na zgodnji začetek pojavljanja simptomov zvečer (ali celo že ob popoldnevih), okrepitev simptomov in razširitev simptomov na druge okončine. Poslabšanje simptomov so raziskovali v nadzorovanem kliničnem preskušanju, ki je trajalo 26 tednov. Pojavilo se je pri 11,8 % bolnikov v skupini, ki je jemala pramipeksol (n = 152), in pri 9,4 % bolnikov v skupini, ki je jemala placebo (n = 149). Kaplan-Meierjeva analiza časa do poslabšanja simptomov ni pokazala značilne razlike med skupino, ki je jemala pramipeksol, in skupino, ki je jemala placebo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vezava na plazemske beljakovine
Pramipeksol je v zelo majhnem obsegu vezan na plazemske beljakovine (< 20 %), pri ljudeh pa je mogoče opaziti le majhno biološko pretvorbo. Zato so medsebojna delovanja z drugimi zdravili, ki vplivajo na vezavo na beljakovine v plazmi ali odstranjevanje z biološko pretvorbo, malo verjetna. Ker se antiholinergiki odstranjujejo pretežno z biološko pretvorbo, je možnost za medsebojna delovanja omejena, čeprav medsebojnih delovanj z antiholinergiki niso raziskovali. Ni nobenih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj s selegilinom in levodopo.

Zaviralci/snovi, ki tekmujejo za aktivno pot izločanja skozi ledvice
Cimetidin je zmanjšal ledvični očistek pramipeksola za približno 34 %, domnevno zaradi zaviranja kationskega sekretornega transportnega sistema ledvičnih tubulov. Zato zdravila, ki so zaviralci te aktivne poti za odstranjevanje preko ledvic, ali se odstranjujejo po tej poti, kot so cimetidin, amantadin, meksiletin, zidovudin, cisplatin, kinin, in prokainamid, lahko medsebojno delujejo s pramipeksolom, kar ima za posledico zmanjšan očistek pramipeksola. Kadar se ta zdravila uporabljajo sočasno s pramipeksolom, bi bilo treba premisliti o zmanjšanju odmerka pramipeksola.

Kombiniranje z levodopo

Kadar se pramipeksol daje v kombinaciji z levodopo je priporočljivo, da se odmerek levodope zmanjša, odmerke drugih antiparkinsonskih zdravil pa se ohranja na določeni ravni, medtem ko se odmerek pramipeksola povečuje. Zaradi možnih aditivnih učinkov je priporočljiva previdnost kadar bolniki jemljejo druga zdravila s pomirjevalnim učinkom ali alkohol v kombinaciji s pramipeksolom. (glejte poglavja 4.4, 4.7 in 4.8).

Antipsihotiki
Sočasnega jemanja antipsihotičnih zdravil skupaj s pramipeksolom se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4), npr. če bi lahko pričakovali antagonistične učinke.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Vpliva na nosečnost in dojenje pri ljudeh niso preučevali. Pramipeksol pri podganah in kuncih ni deloval teratogeno, deloval pa je embriotoksično pri podganah v odmerkih, ki so bili škodljivi za matere (glejte poglavje 5.3). Pramipeksola se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če ni to neobhodno potrebno, npr. če morebitna korist opravičuje morebitno tveganje za zarodek.

Dojenje
Ker zdravljenje s pramipeksolom zavira izločanje prolaktina pri ljudeh, je mogoče pričakovati zaviranje laktacije. Izločanja pramipeksola v mleko pri ženskah niso raziskovali. Pri podganah je bila koncentracija z zdravilno učinkovino povezane radioaktivnosti večja v mleku kot pa v plazmi. Zaradi odsotnosti podatkov pri ljudeh se pramipeksola med obdobjem dojenja ne sme uporabljati. Vendar pa je v primeru, da je njegova uporaba neizogibna, treba prenehati z dojenjem.

Plodnost
Študij o vplivu na plodnost pri človeku niso izvedli. V študijah na živalih je pramipeksol vplival na paritvene cikluse in zmanjšal plodnost samic, kar je pričakovani učinek agonista dopamina. Študije niso prikazale neposrednega ali posrednega škodljivega učinka na plodnost pri samcih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Pramipeksol ima lahko velik vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji.
Lahko pride do pojava halucinacij in zaspanosti.
Bolnike, ki se zdravijo s pramipeksolom, pri njih pa pride do pojava zaspanosti in/ali nenadnih epizod spanca, je treba opozoriti, da ne smejo voziti ali se lotevati opravil, pri katerih lahko zmanjšana budnost njih same ali druge ljudi spravi v nevarnost za resne poškodbe ali smrt (npr. upravljanje s stroji), dokler take ponavljajoče se epizode in zaspanost ne prenehajo (glejte tudi poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Pričakovani neželeni učinki
Ob uporabi pramipeksola je mogoče pričakovati naslednje neželene učinke: nenavadne sanje, amnezijo, vedenjske simptome motenj pri nadzoru spodbud in kompulzivno obnašanje, kot je zaužitje velikih količin hrane v kratkem času, kompulzivno nakupovanje, hiperseksualnost in bolezensko zasvojenost z igrami na srečo; zmedenost, zaprtje, privide, vrtoglavico, diskinezijo, dispnejo, utrujenost, halucinacije, glavobol, hiperkinezijo, hiperfagijo, hipotenzijo, nespečnost, motnje libida, slabost, paranojo, periferne edeme, srbenje, kožne izpuščaje in druge preobčutljivosti; nemir, zaspanost, nenaden začetek spanca, sinkopo, motnje vida vključno z diplopijo, zamegljenim vidom in zmanjšano ostrino vida, bruhanje, zmanjšanje telesne teže, vključno z zmanjšanjem teka, povečanje telesne teže.

Na temelju analize združenih podatkov, dobljenih pri s placebom nadzorovanih preizkušanjih, v katera je bilo skupno vključenih 1923 bolnikov, ki so prejemali pramipeksol, in 1354 bolnikov, ki so prejemali placebo, so o pojavu neželenih učinkov pogosto poročali pri obeh skupinah. Pri 63 % bolnikov, ki so prejemali pramipeksol, in pri 52 % bolnikov, ki so prejemali placebo, je prišlo do pojava najmanj enega neželenega učinka.

V razpredelnicah 1 in 2 so navedene pogostnosti pojavljanja neželenih reakcij na zdravilo iz s placebom nadzorovanih kliničnih preizkušanj pri Parkinsonovi bolezni in pri sindromu nemirnih nog. Neželeni učinki zdravila, ki so predstavljeni v teh razpredelnicah, so tisti, ki so se pojavljali pri 0,1 % ali večjem deležu bolnikov, ki so prejemali pramipeksol, o njih pa so statistično pomembno pogosteje poročali pri bolnikih, ki so jemali pramipeksol kot pri bolnikih, ki so prejemali placebo, ali kadar so neželeni učinek obravnavali kot klinično pomemben. Vendar pa je bila večina pogostih neželenih učinkov blago do zmerno izražena, običajno se začnejo pojavljati na začetku zdravljenja, večina njih pa je izginila tudi če se je zdravljenje nadaljevalo.

V okviru posameznih organskih sistemov so neželeni učinki navedeni pod poglavji, ki označujejo pogostnost njihovega pojavljanja (število bolnikov pri katerih se neželena reakcija pričakuje), pri čemer so bile uporabljene naslednje kategorije: Zelo pogosto (≥ 1/10); pogosto (≥ 1/100 do <1/10); občasno (≥ 1/1.000 do <1/100); redko (≥ 1/10.000 do <1/1.000); zelo redko (<1/10.000); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<u>Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo</u>
Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali (≥ 5 %) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, in so se pogosteje pojavljali pri zdravljenju s pramipeksolom kot pa pri zdravljenju s placebom, so bili slabost, diskinezija, hipotenzija, vrtoglavica, zaspanost, nespečnost, zaprtje, halucinacije, glavobol in utrujenost. Pogostnost pojavljanja zaspanosti je povečana pri odmerkih, ki so večji od 1,5 mg/dan (glejte poglavje 4.2). Pogostejši neželeni učinek zdravila, kadar se je pramipeksol uporabljal skupaj z levodopo, je bila diskinezija. Na začetku zdravljenja lahko pride do pojava hipotenzije, še zlasti, če se odmerek pramipeksola povečuje prehitro.

Razpredelnica 1: Parkinsonova bolezen

Organski Sistem	Neželeni učinek zdravila
Infekcijske in parazitske bolezni	
Občasno	pljučnica
Psihiatrične motnje	
Pogosto	nenavadne sanje, vedenjski simptomi motenj v nadzoru spodbud in kompulzije; zmedenost, halucinacije, nespečnost
Občasno	prenajedanje, kompulzivno nakupovanje, prividi, hiperfagija, hiperseksualnost, motnje libida, paranoja, bolezenska zasvojenost z igrami na srečo, nemirnost
Bolezni živčevja	
Zelo pogosto	vrtoglavica, diskinezija, zaspanost
Pogosto	glavobol
Občasno	amnezija, hiperkinezija, nenaden začetek spanca, sinkopa
Očesne bolezni	
Pogosto	motnje vida, vključno z diplopijo, zamegljenim vidom in zmanjšano ostrino vida

Žilne bolezni	
Pogosto	hipotenzija
Bolezni dihal,prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasno	dispneja, kolcanje
Bolezni prebavil	
Zelo pogosto	slabost
Pogosto	zaprtje, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	
Občasno	preobčutljivost, srbenje, izpuščaji
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosto	utrujenost, periferni edemi
Preiskave	
Pogosto	zmanjšanje telesne mase, vključno z zmanjšanjem teka
Občasno	povečanje telesne mase

Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih s sindromom nemirnih nog

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali (≥ 5 %) pri bolnikih s sindromom nemirnih nog, ki so se zdravili s pramipeksolom, so bili slabost, glavobol, vrtoglavica in utrujenost. O slabosti in utrujenosti so pogosteje poročali pri ženskah, ki so se zdravile s pramipeksolom (20,8 % in 10,5 %) v primerjavi z moškimi (6,7 % in 7,3 %).

Razpredelnica 2: Sindrom nemirnih nog

Organski Sistem	Neželeni učinek zdravila
Infekcijske in parazitske bolezni	
Občasno	pljučnica
Psihiatrične motnje	
Pogosto	nenavadne sanje, nespečnost
Občasno	vedenjski simptomi motenj v nadzoru spodbud in kompulzije, kot so prenajedanje, kompulzivno nakupovanje, hiperseksualnost in bolezenska zasvojenost z igrami na srečo, zmedenost, prividi, halucinacije, hiperfagija, motnje libida, paranoja, nemirnost
Bolezni živčevja	
Pogosto	vrtoglavica, glavobol, zaspanost
Občasno	amnezija, diskinezija, hiperkinezija, nenaden začetek spanca, sinkopa
Očesne bolezni	
Občasno	motnje vida, vključno z diplopijo, zamegljenim vidom in zmanjšano ostrino vida
Žilne bolezni	
Občasno	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	

Občasno	dispneja, kolcanje
Bolezni prebavil	
Zelo pogosto	slabost
Pogosto	zaprtje, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	
Občasno	preobčutljivost, srbenje, izpuščaji
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosto	utrujenost
Občasno	periferni edemi
Preiskave	
Občasno	zmanjšanje telesne mase, vključno z zmanjšanjem teka, povečanje telesne mase

Zaspanost
Pramipeksol je pogosto povezan z zaspanostjo, občasno tudi s prekomerno zaspanostjo podnevi in epizodami nenadnega začetka spanca. (glejte tudi poglavje 4.4).

Motnje libida
Pramipeksol lahko povezujemo tudi z motnjami libida (povečanje ali zmanjšanje).

Motnje v nadzoru spodbud:
Pri bolnikih, ki prejemajo dopaminske agoniste, vključno s pramipeksolom, lahko prihaja do pojava znakov bolezenske zasvojenosti z igrami na srečo, povečanega libida, hiperseksualnosti, kompulzivnega zapravljanja ali nakupovanja, zaužitja večjih količin hrane in kompulzivnega hranjenja (glejte poglavje 4.4).

V presečni, retrospektivni presejalni študiji, pri kateri so skupino oseb z obolenjem (primeri), primerjali s skupino oseb brez obolenja (kontrola), v kateri je sodelovalo 3090 bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, je 13,6 % vseh bolnikov, ki so bili deležni dopaminergičnega ali nedopaminergičnega zdravljenja, imelo simptome motenj v nadzoru spodbud v zadnjih šestih mesecih. Znaki, ki so jih opažali, so vključevali bolezensko zasvojenost z igrami na srečo, kompulzivno nakupovanje, zaužitje velikih količin hrane v kratkem času in kompulzivno obnašanje kar zadeva spolnost (hiperseksualnost). Možni neodvisni dejavniki tveganja za pojav motenj v nadzoru spodbud so vključevali dopaminergično zdravljenje in velike odmerke dopaminergičnih zdravil, manjšo starost bolnikov (≤ 65 let), neporočenost in bolezensko zasvojenost z igrami na srečo v družinski anamnezi, o čemer so poročali bolniki sami.

4.9 Preveliko odmerjanje

Kliničnih izkušenj z zelo izrazitim prevelikim odmerjanjem ni. Pričakovani neželeni učinki naj bi bili tisti, ki so povezani s farmakodinamičnim profilom dopaminskega agonista, vključno s slabostjo, bruhanjem, hiperkinezijo, halucinacijami, vznemirjenostjo in hipotenzijo. Uveljavljenega antidota za zdravljenje prevelikega odmerjanja dopaminskih agonistov ni. V primeru prisotnosti znakov stimulacije osrednjega živčnega sistema bi lahko bilo indicirano nevroleptično zdravilo. Zdravljenje prevelikega odmerjanja bi lahko zahtevalo splošne podporne ukrepe, obenem z izpiranjem želodca, intravenskim dajanjem tekočin, dajanjem aktivnega oglja in spremljanjem elektrokardiograma.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: agonisti dopamina, oznaka ATC: N04BC05.

Pramipeksol je dopaminski agonist, ki se z veliko selektivnostjo in specifičnostjo veže na D_2 poddružino dopaminskih receptorjev, pri čemer ima prednostno afiniteto za D_3 receptorje in ima polno intrinzično aktivnost.
Pramipeksol olajšuje motorični primanjkljaj pri Parkinsonovi bolezni s stimulacijo dopaminskih receptorjev v striatumu. Raziskave pri živalih so pokazale, da pramipeksol zavira sintezo dopamina, njegovo sproščanje in njegovo presnavljanje.
Mehanizem delovanja pramipeksola pri zdravljenju sindroma nemirnih nog ni znan. Nevrofarmakološki podatki nakazujejo, da naj bi bil vpleten predvsem dopaminergičen sistem.
Pri ljudeh so pri prostovoljcih opažali od odmerka odvisno zmanjšanje koncentracije prolaktina. V kliničnem preskušanju pri zdravih prostovoljcih, v katerem so odmerke pramipeksola v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem povečevali hitreje (vsake 3 dni), kot je priporočeno, in sicer do 3,15 mg pramipeksolijeve baze (4,5 mg soli) na dan, so opazili povečanje krvnega tlaka in srčnega utripa. Teh učinkov v študijah pri bolnikih niso opazili.

Klinična preizkušanja pri Parkinsonovi bolezni
Pri bolnikih pramipeksol olajšuje znake in simptome idiopatske Parkinsonove bolezni. V klinična preizkušanja, nadzorovana s placebom, je bilo vključenih približno 1.800 bolnikov s stopnjami I do V po Hoehnovi in Yahru, zdravljenih s pramipeksolom. Izmed teh bolnikov je približno 1.000 oseb imelo obolenje v bolj napredovalih stadijih, sočasno so prejemali levodopo in so trpeli zaradi motoričnih zapletov.
Pri zgodnji in napredovali Parkinsonovi bolezni se je učinkovitost pramipeksola v nadzorovanih kliničnih preizkušanjih ohranjala približno šest mesecev. V odprtih nadaljevalnih preizkušanjih, ki so trajala več kot tri leta, niso opazili znakov zmanjševanja učinkovitosti. V nadzorovanem dvojno slepem kliničnem preizkušanju, ki je trajalo dve leti, je začetno zdravljenje s pramipeksolom statistično pomembno upočasnilo začetek pojavljanja motoričnih zapletov in zmanjšalo pogostnost njihovega pojavljanja v primerjavi z začetnim zdravljenjem z levodopo. To zakasnitev pri začetku pojavljanja motoričnih zapletov pri zdravljenju s pramipeksolom je treba primerjati z izrazitejšim izboljšanjem motorične funkcije pri zdravljenju z levodopo (kot je bila izmerjena s povprečno spremembo UPDRS rezultata). Skupna pogostnost pojavljanja halucinacij in zaspanosti je bila na splošno večja med eskalacijsko fazo pri skupini, ki je prejemala pramipeksol. Vendar pa ni bilo nobene statistično pomembne razlike med vzdrževalno fazo. Te stvari je treba upoštevati, ko se začenja zdravljenje s pramipeksolom pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij s pramipeksolom pri Parkinsonovi bolezni za vse skupine pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Klinična preizkušanja pri sindromu nemirnih nog
Učinkovitost pramipeksola so ocenjevali v štirih s placebom primerjanih kliničnih preizkušanjih pri približno 1000 bolnikih z zmerno do zelo močno izraženim idiopatskim sindromom nemirnih nog. Najpomembnejši merili učinkovitosti sta bili povprečna sprememba glede na izhodišče pri ocenjevalni lestvici sindroma nemirnih nog (IRLS) in izboljšanje celokupnega kliničnega vtisa (CGI-I). Pri obeh primarnih ciljih so statistično pomembne razlike opažali pri skupinah, ki so pramipeksol prejemale v odmerkih 0,25 mg, 0,5 mg in 0,75 mg v primerjavi s placebom. Po 12 tednih zdravljenja se je izhodiščni rezultat IRLS izboljšal s 23,5 na 14.1 točk pri placebu, in s 23,4 na 9,4 točk pri pramipeksolu (združeni odmerki). Prilagojena povprečna razlika je znašala -4,3 točke (interval zaupanja (CI) 95 % -6,4; -2,1 točke, p-vrednost <0,0001). Deleži bolnikov, pri katerih je prišlo do CGI-I odziva (izboljšanje, zelo izrazito izboljšanje) so bili 51,2 % pri placebu in 72,0 % pri pramipeksolu (razlika 20 % CI 95 %: 8,1 %; 31,8 %, p<0,0005). Učinkovitost so zaznavali pri odmerku 0,088 mg pramipeksola (0,125 mg soli) dnevno po prvem tednu zdravljenja.
V polisomnografski raziskavi, nadzorovani s placebom, ki je trajala 3 tedne, je pramipeksol opazno zmanjšal število periodičnih gibov okončin v času, preživetem v postelji.

Učinkovitost zdravljenja v daljšem obdobju so ocenili v s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju. Po 26 tednih zdravljenja je bila prilagojena srednja vrednost zmanjšanja skupne ocene po IRLS 13,7 točke v skupini, ki je jemala pramipeksol, in 11,1 točke v skupini, ki je jemala

placebo, ob statistično značilni (p = 0,008) povprečni razliki med ocenama -2,6. Stopnja odziva na lestvici CGI-I (veliko izboljšanje, zelo veliko izboljšanje) je bila 50,3 % (80/159) pri placebu in 68,5 % (111/162) pri pramipeksolu (p = 0,001), kar pomeni, da ima na vsakih 6 zdravljenih bolnikov, en bolnik večjo korist od zdravljenja v primerjavi z bolnikom v kontrolni skupini (95-odstotni IZ: 3,5, 13,4).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij s pramipeksolom pri sindromu nemirnih nog za eno ali več skupin pediatrične populacije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Klinično preskušanje pri Tourettovem sindromu
Učinkovitost pramipeksola (0,0625 do 0,5 mg na dan) pri 6 do 17 let starih pediatričnih bolnikih s Tourettovim sindromom so ocenili v 6-tedenski, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, randomizirani raziskavi, v kateri so uporabili fleksibilno odmerjanje. Skupno 63 bolnikov so naključno razvrstili (43 v zdravljenje s pramipeksolom, 20 s placebom). Primarni opazovani dogodek je bila sprememba skupne ocene resnosti tikov (TTS) na lestvici YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale). Med pramipeksolom in placebom ni bilo razlik pri primarnem opazovanem dogodku niti pri nobenem od sekundarnih opazovanih dogodkov, kar je pokazala skupna ocena na lestvici YGTSS ter ocene na lestvicah PGI-I (Patient Global Impression of Improvement), CGI-I (Clinical Global Impression of Improvement) in CGI-S (Clinical Global Impressions of Severity of Illness). Neželeni dogodki, ki so se v skupini s pramipeksolom pojavili pri najmanj 5 % bolnikov, in so bili pri bolnikih, ki so se zdravili s pramipeksolom, pogostejši kot pri placebu, so bili: glavobol (27,9 %, placebo 25,0 %), zaspanost (7,0 %, placebo 5,0 %), navzea (18,6 %, placebo 10,0 %), bruhanje (11,6 %, placebo 0,0 %), bolečina v zgornjem delu trebuha (7,0 %, placebo 5,0 %), ortostatska hipotenzija (9,3 %, placebo 5,0 %), mialgija (9,3 %, placebo 5,0 %), motnja spanja (7,0 %, placebo 0,0 %), dispneja (7,0 %, placebo 0,0 %) in okužba zgornjih dihalnih poti (7,0 %, placebo 5,0 %). Drugi pomembnejši neželeni dogodki, zaradi katerih so pri s pramipeksolom zdravljenih bolnikih preskušano zdravilo ukinili, so bili zmedenost, motnja govora in poslabšanje bolezenskega stanja (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pramipeksol se po peroralnem jemanju hitro in v celoti absorbira. Absolutna biološka razpoložljivost znaša več kot 90 %, koncentracije v plazmi pa so največje v času od 1 ure do 3 ur po zaužitju zdravila. Sočasno jemanje skupaj s hrano ni zmanjšalo obsega absorpcije pramipeksola, vendar pa se je zmanjšala hitrost absorpcije. Pramipeksol izkazuje linearno kinetiko in majhne razlike kar zadeva koncentracije v plazmi pri posameznih bolnikih.
Pri ljudeh je delež vezave pramipeksola na beljakovine zelo majhen (< 20 %), volumen porazdelitve pa je velik (400 l). Pri podganah so opažali visoke koncentracije v možganih (približno osemkrat tako velike kot v plazmi).

Pramipeksol se pri ljudeh presnavlja le v majhnem obsegu.

Najpomembnejša pot izločanja je izločanje nespremenjenega pramipeksola preko ledvic. Približno 90% s ^{14}C označenega odmerka se izloči preko ledvic, medtem ko je manj kot 2 % odmerka mogoče zaznati v blatu. Skupni očistek pramipeksola znaša približno 500 ml/min, ledvični očistek pa znaša približno 400 ml/min. Razpolovni čas izločanja ($t_{½}$) se giblje od 8 ur pri mladih osebah do 12 ur pri starejših.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti po dajanju ponavljajočih se odmerkov so pokazale, da je pramipeksol povzročal funkcionalne učinke, pri katerih je bil v glavnem vpleten osrednji živčni sistem in reproduktivni sistem pri ženskah, to pa je verjetno bilo posledica preveč poudarjenega farmakodinamičnega učinka pramipeksola.

Pri majhnih prašičkih so opažali zmanjšanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka in frekvence srčnega utripa, pri opicah pa je bila opazna nagnjenost k hipotenzivnim učinkom.

Možne učinke pramipeksola na razmnoževanje so preučevali pri podganah in kuncih. Pramipeksol pri podganah in kuncih ni deloval teratogeno, deloval pa je embriotoksično pri podganah, pri odmerkih, ki so bili škodljivi za matere. Zaradi izbire živalske vrste in omejenega števila preizkušanih parametrov, škodljivi vplivi pramipeksola na nosečnost in plodnost pri moških niso bili v celoti pojasnjeni.

Pri podganah so opazili zapozneli spolni razvoj (ločevanje prepucija in odpiranje nožnice). Pomen za ljudi ni znan.

Pramipeksol ni deloval genotoksično. V študiji karcinogenosti je pri podganah moškega spola prišlo do hiperplazije Leydigovih celic in adenomov, kar je mogoče razložiti z zaviralnim učinkom pramipeksola na prolaktin. Ta ugotovitev pri ljudeh ni klinično pomembna. Ista študija je pokazala tudi to, da so bili odmerki 2 mg/kg pramipeksola (soli) in večji, povezani z degeneracijo mrežnice pri albino podganah. Omenjene degeneracije niso opazili pri pigmentiranih podganah, niti v dve leti trajajoči študiji karcinogenosti pri albino miših, niti pri katerikoli drugi vrsti, pri kateri so se preizkušanja izvajala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
mikrokristalna celuloza
koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju stekleničke iz polietilena visoke gostote (HDPE): 3 mesece.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanju tega zdravila ni posebnih zahtev.

Stekleničk iz polietilena visoke gostote (HDPE) po prvem odprtju:
Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz orientiranega poliamida / aluminija / PVC // aluminija: 30 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-155/14 (0,088 mg)
5363-I-156/14 (0,18 mg)
5363-I-157/14 (0,7 mg)

9. DATUM PRIDOBITVE DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 04.06.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 03.02.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

09.01.2013