

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Pramipeksol Arrow 0,088 mg tablete
Pramipeksol Arrow 0,18 mg tablete
Pramipeksol Arrow 0,35 mg tablete
Pramipeksol Arrow 0,7 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta Pramipeksol Arrow 0.088 mg vsebuje 0,088 mg pramipeksola (v obliki 0,125 mg pramipeksolijevega diklorida monohidrata).

Ena tableta Pramipeksol Arrow 0.18 mg vsebuje 0,18 mg pramipeksola (v obliki 0,25 mg pramipeksolijevega diklorida monohidrata).

Ena tableta Pramipeksol Arrow 0.35 mg vsebuje 0,35 mg pramipeksola (v obliki 0,5 mg pramipeksolijevega diklorida monohidrata).

Ena tableta Pramipeksol Arrow 0.7 mg vsebuje 0,7 mg pramipeksola (v obliki 1,0 mg pramipeksolijevega diklorida monohidrata).

Opomba:

Odmerki pramipeksola, kot jih navajajo v literaturi, se nanašajo na sol. Zato so tu odmerki izraženi za obe obliki, za pramipeksol in pramipeksolijevo sol (v oklepaju).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Jakost (mg soli)	Izgled
0,088 mg	Bela do umazano bela, okrogla, ploščata tableta, z zaobljenimi robovi in »PM1« oznako na eni strani in »>« na drugi strani.
0,18 mg	Bela do umazano bela, ovalna, ploščata tableta, z zaobljenimi robovi in » $\frac{PM2}{PM2}$ « oznako na eni strani in »>I>« na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.
0,35 mg	Bela do umazano bela, ovalna, ploščata tableta, z zaobljenimi robovi in » $\frac{PM3}{PM3}$ « oznako na eni strani in »>I>« na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.
0,7 mg	Bela do umazano bela, okrogla, ploščata tableta, z zaobljenimi robovi in » $\frac{PM4'}{PM4}$ « oznako na eni strani in »>« na drugi strani. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Pramipeksol Arrow je indicirano za zdravljenje znakov in simptomov idiopatske Parkinsonove bolezni, samo (brez levodope) ali v kombinaciji z levodopo, to je v napredovanem in poznem stadiju bolezni, ko prične z napredovanjem bolezni učinek levodope popuščati, postane nestalen in se pojavljajo fluktuacije terapevtskega učinka (konec odmerka ali vklopno-izklopni pojavi).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Parkinsonova bolezen

Tablete jemljemo peroralno, pogoltnemo jih z vodo in jih lahko jemljemo s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek damo razdeljen v enake odmerke trikrat dnevno.

Začetek zdravljenja:

Zdravljenje pričnemo z začetnim odmerkom 0,264 mg pramipeksola (0,375 mg soli) na dan, ki ga postopno povečujemo vsakih 5-7 dni. V primeru, da bolniki ne trpijo za nevzdržnimi neželenimi učinki, odmerek prilagajamo, dokler ne dosežemo optimalnega terapevtskega učinka.

Shema povečevanja odmerka zdravila Pramipeksol Arrow				
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

Če je potrebno nadaljnje večanje odmerka, lahko dnevni odmerek v tedenskih intervalih povečujemo za 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli) do največjega odmerka 3,3 mg pramipeksola (4,5 mg soli) na dan.

Vendar pa je potrebno upoštevati, da je pojavnost zaspanosti večja pri odmerkih, večjih od 1,5 mg (soli) na dan (glejte poglavje 4.8).

Vzdrževalno zdravljenje:

Individualni odmerek pramipeksola naj bo med 0,264 mg pramipeksola (0,375 mg soli) in največ 3,3 mg pramipeksola (4,5 mg soli) na dan. Pri stopnjevanju odmerka so v treh ključnih študijah opazili učinkovitost pri dnevni odmerkih 1,1 mg pramipeksola (1,5 mg soli) in več. Na osnovi kliničnega odziva in pojavnosti neželenih učinkov odmerek nadalje prilagodimo. V kliničnih preskušanjih so približno 5 % bolnikov zdravili z odmerki pod 1,1 mg (1,5 mg soli). Odmerki pramipeksola, večji od 1,1 mg (1,5 mg soli) na dan, so lahko koristni pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, pri katerih je predvideno zmanjšanje zdravljenja z levodopo. Priporočljivo je, da se glede na reakcije posameznih bolnikov odmerjanje levodope zmanjša tako med povečevanjem odmerka zdravila Pramipeksol Arrow kot med vzdrževalnim zdravljenjem z zdravilom Pramipeksol Arrow.

Prekinitev zdravljenja:

Nagla prekinitev zdravljenja z agonisti dopamina lahko privede do razvoja nevroleptičnega malignega sindroma. Zato moramo zdravljenje s pramipeksolom ukinjati postopoma in sicer tako, da

zmanjšujemo odmerek za 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli) na dan, dokler ni dnevni odmerek zmanjšan na 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli). Nato zmanjšujemo odmerek za 0,264 mg pramipeksola (0,375 mg soli) na dan (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic

Izločanje pramipeksola je odvisno od ledvične funkcije. Za začetek zdravljenja je priporočljivo naslednje odmerjanje:

Pri bolnikih z očistkom kreatinina nad 50 ml/min ni potrebno zmanjšati dnevnega odmerka ali pogostnosti odmerjanja.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 20 in 50 ml/min začetni dnevni odmerek zdravila Pramipeksol Arrow razdelimo na dva odmerka. Začnemo z dajanjem 0,088 mg pramipeksola (0,125 mg soli) dvakrat dnevno (0,176 mg pramipeksola/0,25 mg soli na dan). Največjega dnevnega odmerka, to je 1,57 mg pramipeksola (2,25 mg soli), ne smemo prekoračiti.

Bolnikom z očistkom kreatinina manjšim kot 20 ml/min damo dnevni odmerek zdravila Pramipeksol Arrow v enkratnem odmerku, pri čemer začnemo z dajanjem 0,088 mg pramipeksola (0,125 mg soli) dnevno. Največjega dnevnega odmerka, to je 1,1 mg pramipeksola (1,25 mg soli), ne smemo prekoračiti.

Če ledvična funkcija med vzdrževalnim zdravljenjem upade, naj bi dnevni odmerek zdravila Pramipeksol Arrow zmanjšali za enak odstotek, kot je upadel očistek kreatinina. Če na primer očistek kreatinina upade za 30 %, naj bi tudi dnevni odmerek zdravila Pramipeksol Arrow zmanjšali za 30 %. Dnevni odmerek lahko razdelimo v dva ločena odmerka, če je očistek kreatinina med 20 in 50 ml/min, oziroma ga damo v enkratnem odmerku, če je očistek kreatinina manjši kot 20 ml/min.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter

Prilagoditev odmerka pri bolnikih z odpovedjo jeter verjetno ni potrebna, ker se približno 90 % absorbirane zdravilne učinkovine izloči skozi ledvice. Vendar pa potencialnega vpliva insuficience jeter na farmakokinetiko pramipeksola niso raziskovali.

Pediatrična populacija

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

Tourettov sindrom

Pediatrična populacija

Zdravilo Pramipeksol Arrow ni priporočljivo za uporabo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ker pri tej populaciji učinkovitost in varnost zdravila še nista dokazani. Zdravila Pramipeksol Arrow ne smemo uporabljati pri otrocih in mladostnikih s Tourettovim sindromom, ker ima 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

Pri predpisovanju zdravila Pramipeksol Arrow bolnikom s Parkinsonovo boleznijo in okvaro ledvic je priporočljivo zmanjšanje odmerka, opisano v poglavju 4.2.

Halucinacije

Halucinacije so znane kot neželeni učinek zdravljenja z agonisti dopamina in levodopo. Bolnikom moramo povedati, da lahko pride do halucinacij (večinoma vidnih).

Diskinezija

Pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo, ki jemljejo zdravilo v kombinaciji z levodopo, se lahko med začetnim stopnjevanjem odmerka zdravila Pramipeksol Arrow pojavijo diskinezije. Če se te pojavijo, zmanjšamo odmerek levodope.

Nenadne epizode spanca in zaspanost

Pramipeksol povezujejo z zaspanostjo in nenadnimi epizodami spanja, zlasti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. O nenadnih epizodah spanja med dnevnimi dejavnostmi, ki se pri nekaterih bolnikih pojavijo, ne da bi se jih zavedali ali brez opozorilnih znakov, ne poročajo pogosto. Bolnike je treba nanje opozoriti in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem z zdravilom Pramipeksol Arrow pri vožnji in upravljanju s stroji previdni. Bolniki, pri katerih se je že pojavila zaspanost in/ali nenadna epizoda spanja, ne smejo voziti ali upravljati s stroji. Poleg tega je treba pri njih presoditi o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Zaradi možnih aditivnih učinkov je treba bolnikom svetovati, naj bodo previdni, če jemljejo hkrati s pramipeksolom še druga zdravila s sedativnim učinkom ali uživajo alkohol (glejte poglavja 4.5, 4.7 in 4.8).

Motnje nadzora impulzov in kompulzivno vedenje

Pri bolnikih, pri katerih so Parkinsonovo bolezen zdravili z dopaminskimi agonisti, vključno s pramipeksolom, so poročali o patološkem hazardiranju, povečanem libidu in hiperseksualnosti. Poleg tega morajo bolniki in negovalci vedeti, da se lahko pojavijo drugi vedenjski simptomi motenj nadzora impulzov in kompulzije, kot sta prenajedanje in kompulzivno nakupovanje. Presoditi moramo o zmanjšanju odmerka ali postopni ukinitvi zdravila.

Bolniki s psihotičnimi motnjami

Bolnike s psihotičnimi motnjami zdravimo z agonisti dopamina le, kadar potencialna korist opravičuje tveganje. Sočasni uporabi antipsihotičnih zdravil in pramipeksola se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Oftalmološki pregledi

Priporočljivi so redni oftalmološki pregledi, še posebno, če se pojavijo motnje vida.

Huda srčnožilna bolezen

V primeru hude srčnožilne bolezni moramo biti previdni. Priporočljivo je spremljanje krvnega tlaka, zlasti na začetku zdravljenja, ker je z dopaminergičnim zdravljenjem povezano splošno tveganje za posturalno hipotenzijo.

Nevroleptični maligni sindrom

Pri nagli prekinitvi zdravljenja z agonisti dopamina so poročali o pojavu simptomov, ki nakazujejo na nevroleptični maligni sindrom (glejte poglavje 4.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vezava na beljakovine v plazmi

Pramipeksol se veže na plazemske proteine v zelo majhni meri (< 20 %) in pri človeku je opažena le manjša biotransformacija. Zato so interakcije z drugimi zdravili, ki bi vplivale na vezavo na plazemske proteine ali na izločanje z biotransformacijo, malo verjetne. Čeprav interakcij z antiholinergiki niso raziskovali, je možnost le-teh majhna, ker se antiholinergiki izločajo v glavnem z biotransformacijo.

Ni farmakokinetičnih interakcij s selegilinom in levodopo.

Zaviralci/snovi, ki tekmujejo za aktivno pot izločanja skozi ledvice

Cimetidin je zmanjšal ledvični očistek pramipeksola za približno 34 %, verjetno z inhibicijo kationskega sekretornega transportnega sistema v ledvičnih tubulih. Zato so z zdravili, ki to aktivno ledvično pot izločanja zavirajo ali se po njej izločajo, npr. s cimetidinom, amantadinom in meksiletinom, možne interakcije s pramipeksolom, katerih posledica je zmanjšan očistek enega ali obeh zdravil. Kadar dajemo navedena zdravila sočasno z zdravilom Pramipeksol Arrow, moramo upoštevati zmanjšanje odmerka pramipeksola.

Kombiniranje z levodopo

Če se zdravilo Pramipeksol Arrow daje skupaj z levodopo, in povečujemo njegov odmerek, je priporočljivo zmanjšati odmerek levodope, medtem ko naj ostanejo odmerki drugih antiparkinsonikov enaki.

Zaradi možnih aditivnih učinkov svetujemo bolnikom previdnost pri jemanju drugih sedativnih zdravil ali alkohola v kombinaciji s pramipeksolom (glejte poglavja 4.4, 4.7 in 4.8).

Antipsihotiki

Sočasni uporabi antipsihotičnih zdravil in pramipeksola se je treba izogibati (glejte poglavje 4.4), npr. kadar je pričakovan antagonistični učinek.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Učinka na nosečnost in dojenje pri človeku niso raziskovali. Pramipeksol ni bil teratogen pri podganah in kuncih, vendar je bil embriotoksičen pri podganah v odmerkih, toksičnih za samico (glejte poglavje 5.3). Zdravilo Pramipeksol Arrow uporabljamo med nosečnostjo le, če potencialne koristi opravičujejo potencialno tveganje za plod.

Ker zdravljenje z zdravilom Pramipeksol Arrow zavira izločanje prolaktina pri človeku, je pričakovana inhibicija dojenja. Izločanja pramipeksola v materino mleko pri ženskah niso raziskovali. Pri podganah je bila koncentracija radioaktivnega markerja iz zdravilne učinkovine večja v mleku kot v plazmi.

Zdravila Pramipeksol Arrow med dojenjem ne smemo dajati, ker ni podatkov za človeka. Če pa se njegovi uporabi ne moremo izogniti, moramo dojenje prekiniti.

Plodnost

Ni podatkov o učinkih na plodnost pri človeku, niti ni kliničnih podatkov o učinkih na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Pramipeksol Arrow ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Pojavijo se lahko halucinacije ali zaspanost.

Bolnikom, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Pramipeksol Arrow pojavlja zaspanost in/ali imajo nenadne epizode spanja, je treba svetovati, naj ne vozijo in naj se ne ukvarjajo z dejavnostmi, pri katerih se zaradi poslabšane budnosti poveča nevarnost resnih poškodb ali smrti (npr. pri upravljanju s stroji), dokler ponavljajoče se epizode nenadnega spanja in zaspanost ne minejo (glejte še poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Pričakovani neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so pričakovani med uporabo pramipeksola: nenormalne sanje, amnezija, vedenjski simptomi motenj nadzora impulzov in kompulzije, kot so prenajedanje in kompulzivno nakupovanje, hiperseksualnost in patološko hazardiranje, zmedenost, zaprtost, blodnje, omotica, diskinezije, dispneja, utrujenost, halucinacije, glavobol, hiperkinezija, hiperfagija, hipotenzija, nespečnost, motnje libida, navzea, periferni edem, pljučnica, paranoja, pruritus, izpuščaji in druge oblike preobčutljivosti; nemir, zaspanost, nenadne epizode spanca, sinkopa, motnje vida, vključno z zamegljenim vidom in zmanjšano ostrino vida, bruhanje, zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase.

Na podlagi analize s placebom nadzorovanih preskušanj, ki so zajela 1.923 bolnikov, zdravljenih s pramipeksolom in 1.354 bolnikov, ki so prejeli placebo, je pokazala, da so o neželenih učinkih pogosto poročali v obeh skupinah. V skupini s pramipeksolom je poročalo 63 %, v skupini s placebom pa 52 % bolnikov, o vsaj enem neželenem učinku.

Preglednica 1 kaže pogostnost neželenih učinkov v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri Parkinsonovi bolezni. Neželeni učinki v preglednici, o katerih so poročali, so dogodki, ki so se pojavili pri 0,1 % s pramipeksolom zdravljenih bolnikov ali več, in o katerih so poročali pomembno pogosteje pri bolnikih, ki so jemali pramipeksol, kot pri tistih, ki so jemali placebo, ali pa je bil dogodek ocenjen kot klinično pomemben. Večina pogostih neželenih učinkov je bilo blagih do zmernih, običajno so se pojavljali v zgodnjem obdobju zdravljenja in večina jih je izginila, četudi so bolniki zdravljenje nadaljevali.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in razvrščeni po pogostnosti (pričakovano število bolnikov, ki bodo doživeli neželeni učinek) v naslednje skupine: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Parkinsonova bolezen, najpogostnejši neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ($\geq 5\%$) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in so bili med zdravljenjem s pramipeksolom pogostnejši kot med jemanjem placeba, so bili navzea, diskinezija, hipotenzija, omotica, zaspanost, nespečnost, zaprtost, halucinacije, glavobol in utrujenost. Pojavnost zaspanosti se poveča pri odmerkih nad 1,5 mg pramipeksolijeve soli na dan (glejte poglavje 4.2). Pogostnejši neželeni učinek v kombinaciji z levodopo je bila diskinezija. Hipotenzija se lahko pojavi na začetku zdravljenja, zlasti če prehitro večamo odmerek pramipeksola.

Preglednica 1: Parkinsonova bolezen

Organski sistem	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	
Občasni	pljučnica
Psihiatrične motnje	
Pogosti	nenormalne sanje, vedenjski simptomi motenj nadzora impulzov in kompulzije, zmedenost, halucinacije, nespečnost, nemir
Občasni	kompulzivno nakupovanje, blodnje, hiperseksualnost, motnje libida, paranoja, patološko hazardiranje
Neznana	prenajedanje, hiperfagija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	omotica, diskinezija, zaspanost
Pogosti	amnezija, glavobol
Občasni	hiperkinezija, nenadne epizode spanca, sinkopa

Očesne bolezni	
Pogosti	motnje vida, vključno z zamegljenim vidom in zmanjšano ostrino vida
Žilne bolezni	
Zelo pogosti	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Občasni	dispneja
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	navzea
Pogosti	zaprtje, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	
Občasni	preobčutljivost, pruritus, izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	utrujenost, periferni edem
Preiskave	
Pogosti	zmanjšanje telesne mase
Občasni	povečanje telesne mase

Zaspanost

Pramipeksol pogosto povezujejo z zaspanostjo, občasno tudi s čezmerno zaspanostjo čez dan in nenadnimi epizodami spanca (glejte tudi poglavje 4.4).

Motnje libida

Pramipeksol lahko občasno povzroči motnje libida (povečanje ali zmanjšanje).

Motnje nadzora impulzov in kompulzivno vedenje

Pri bolnikih, ki so se zdravili z dopaminskimi agonisti, vključno s pramipeksolom, zaradi Parkinsonove bolezni, so poročali o znakih patološkega hazardiranja, povečanem libidu in hiperseksualnosti, ki so po zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravljenja prenehali (glejte tudi poglavje 4.4).

V presečni, retrospektivni presejalni študiji s kontrolno skupino, ki je vključevala 3.090 bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, je imelo 13,6 % vseh bolnikov, ki so prejeli dopaminergično ali nedopaminergično zdravljenje, v preteklih šestih mesecih simptome motnje nadzora impulzov. Pojavljali so se v obliki patološkega hazardiranja, kompulzivnega nakupovanja, prenajedanja in kompulzivnega spolnega vedenja (hiperseksualnosti). Možni neodvisni dejavniki tveganja za motnje nadzora impulzov so bili dopaminergično zdravljenje in dopaminergično zdravljenje z večjimi odmerki, nižja starost (≤ 65 let), neporočenost in samoporočanje o hazarderskem vedenju v družinski anamnezi.

4.9 Preveliko odmerjanje

Z močno prevelikimi odmerki ni kliničnih izkušenj. Pričakovani neželeni učinki bi morali biti povezani s farmakodinamskimi lastnostmi agonistov dopamina, vključno z navzeo, bruhanjem, hiperkinezijo, halucinacijami, agitacijo in hipotenzijo. Ni uveljavljenega antidota za preveliko odmerjanje agonistov dopamina. Če so prisotni znaki stimulacije osrednjega živčnega sistema, je lahko indiciran nevroleptik. Zdravljenje prevelikega odmerjanja lahko ob izpiranju želodca, dajanju intravenskih tekočin, dajanju aktivnega oglja in spremljanju elektrokardiograma zahteva splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antiparkinsoniki, agonisti dopamina, Oznaka ATC: N04BC05.

Pramipeksol je agonist dopamina, ki se visoko selektivno in specifično veže na podskupino dopaminskih receptorjev D₂, med katerimi ima preferenčno afiniteto za receptorje D₃, in ima polno intrinzično aktivnost.

Pramipeksol ublaži motorične motnje pri Parkinsonovi bolezni s stimulacijo receptorjev dopamina v striatumu. Poskusi na živalih so pokazali, da pramipeksol zavira sintezo, sproščanje in hitrost obračanja ('turnover') dopamina.

Pri prostovoljcih so opazili znižanje prolaktina, odvisno od odmerka. 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 pramipeksolijske baze (4,5 mg soli) na dan, sta se povečala krvni tlak in srčni utrip. Teh učinkov v študijah pri bolnikih niso opazili.

Klinična preskušanja pri Parkinsonovi bolezni

Pri bolnikih pramipeksol ublaži znake in simptome idiopatske Parkinsonove bolezni. V s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih je bilo vključenih približno 1.800 bolnikov v stadijih I -V po Hoehnovi in Yahr, ki so se zdravili s pramipeksolom. Od teh jih je približno 1.000 v bolj napredovalih stadijih sočasno prejemale zdravljenje z levodopo in so trpeli za motoričnimi zapleti.

Pri bolnikih z zgodnjo in napredovalo Parkinsonovo boleznijo, je bila učinkovitost pramipeksola v kontroliranih kliničnih preskušanjih vzdrževana približno šest mesecev. V odprtih nadaljevalnih preskušanjih, ki so trajala več kot tri leta, ni bilo znakov upadanja učinkovitosti. V kontroliranem, dvojno slepem, 2 leti trajajočem kliničnem preskušanju je začetno zdravljenje s pramipeksolom pomembno odložilo nastop motoričnih zapletov in zmanjšalo njihovo pojavljanje v primerjavi z začetnim zdravljenjem z levodopo. O tem odlogu motoričnih zapletov pri pramipeksolu je treba presoditi glede na večje izboljšanje motorične funkcije pri levodopi (izmerjeno s srednjo spremembo pri klinični nevrološki preiskavi za bolnike s Parkinsonovo boleznijo – po lestvici UPDRS). Skupna pojavnost halucinacij in zaspanosti je bila v fazi eskalacije na splošno večja v skupini, ki je prejemale pramipeksol. V vzdrževalni fazi pa med zdravljenjem ni bilo značilne razlike. Naštete izsledke je treba upoštevati ob uvajanju zdravljenja 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).

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 raziskavi z naključnim izborom preizkušancev, 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

bolnikov, ki so se zdravili s pramipeksolom, pogostejši kot pri placebo, 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 bolnikov preskušano zdravilo ukinali, so bili zmedenost, motnja govora in poslabšanje bolezenskega stanja (glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pramipeksol se po peroralnem jemanju hitro in popolnoma absorbira. Absolutna biološka uporabnost je več kot 90 %, do največjih plazemskih koncentracij pa pride po 1 do 3 urah. Sočasno jemanje s hrano stopnje absorpcije pramipeksola ne zmanjša, vendar pa se zmanjša hitrost absorpcije. Pramipeksol kaže linearno kinetiko in majhne variacije plazemskih koncentracij med bolniki.

Pri človeku je vezava pramipeksola na proteine zelo majhna (< 20 %), volumen porazdelitve pa je velik (400 l). Pri podganah so opazili visoke koncentracije v možganskih tkivih (približno 8-krat večje kot v plazmi).

Pramipeksol se pri človeku presnavlja le v manjši meri.

Pramipeksol se izloči v glavnem nespremenjen skozi ledvice. Približno 90 % odmerka, označenega s ¹⁴C, se izloči skozi ledvice, medtem ko v fecesu najdemo manj kot 2 % odmerka. Skupni očistek pramipeksola je približno 500 ml/min, ledvični očistek pa je približno 400 ml/min. Razpolovni čas (t_{1/2}) izločanja variira od 8 ur pri mladih do 12 ur pri starejših ljudeh.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti po večkratnih odmerkih so pokazale, da pramipeksol kaže funkcionalne učinke, večinoma na osrednji živčni sistem in ženski reproduktivni sistem, ki so verjetno posledica povečanega farmakodinamskega učinka pramipeksola.

Pri mini prašičih so opazili zmanjšanje diastoličnega in sistoličnega tlaka ter srčnega utripa, pri opicah pa težnjo k hipotenzivnem učinku.

Potencialne učinke pramipeksola na reproduktivni sistem so raziskovali pri podganah in kuncih. Pramipeksol ni bil teratogen pri podganah ali kuncih, vendar je bil pri podganah, v odmerkih, toksičnih za samico, embriotoksičen. Zaradi izbire živalskih vrst in omejenih raziskovanih parametrov neželeni učinki pramipeksola na nosečnost in plodnost samcev niso bili v celoti pojasnjeni.

Pramipeksol ni bil genotoksičen. V študiji kancerogenosti so samci podgan razvili hiperplazijo Leydigovih celic in adenome, kar so razložili z dejstvom, da pramipeksol zavira sintezo prolaktina. Ta ugotovitev ni klinično pomembna za ljudi. Ista študija je tudi pokazala, da je bil pramipeksol v odmerkih 2 mg/kg (soli) ali več povezan z degeneracijo mrežnice pri albino podganah. Zadnje ugotovitve niso opazili niti pri pigmentiranih podganah niti v študiji kancerogenosti pri 2-letnih albino miših ali katerikoli drugi raziskovani vrsti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
koruzni škrob
brezvodni koloidni silicijev dioksid
povidon
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti (za 0,35 mg in 0,7 mg)
18 mesecev (za 0,088 mg in 0,18 mg)

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni obojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pramipeksol Arrow tablete so v pretisnih omotih aluminij/ aluminij.

V škatli je 30 ali 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Arrow ApS
Sankt Peders Stræde 2,1., 4000 Roskilde,
Danska

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

5363-I-938/11 (0,088 mg – 30 tablet)
5363-I-939/11 (0,088 mg – 100 tablet)
5363-I-940/11 (0,18 mg – 30 tablet)
5363-I-941/11 (0,18 mg – 100 tablet)
5363-I-942/11 (0,35 mg – 30 tablet)
5363-I-943/11 (0,35 mg – 100 tablet)

5363-I-944/11 (0,7 mg – 30 tablet)
5363-I-945/11 (0,7 mg – 100 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja za promet: 31. 5. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 3. 2011