

## 1. IME ZDRAVILA

Meroximer 0,088 mg tablete

Meroximer 0,18 mg tablete

Meroximer 0,35 mg tablete

Meroximer 0,7 mg tablete

Meroximer 1,1 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Tablete Meroximer 0,088 mg vsebujejo 0,088 mg pramipeksola (kot 0,125 mg pramipeksolijevega dihidroklorida monohidrata).

Tablete Meroximer 0,18 mg vsebujejo 0,18 mg pramipeksola (kot 0,25 mg pramipeksolijevega dihidroklorida monohidrata).

Tablete Meroximer 0,35 mg vsebujejo 0,35 mg pramipeksola (kot 0,5 mg pramipeksolijevega dihidroklorida monohidrata).

Tablete Meroximer 0,7 mg vsebujejo 0,7 mg pramipeksola (kot 1,0 mg pramipeksolijevega dihidroklorida monohidrata).

Tablete Meroximer 1,1 mg vsebujejo 1,1 mg pramipeksola (kot 1,5 mg pramipeksolijevega dihidroklorida monohidrata).

### *Opomba:*

V literaturi objavljeni odmerki pramipeksola se nanašajo na obliko soli.

Zato so odmerki navedeni za pramipeksolijevo bazo in sol pramipeksola (v oklepajih).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Opis tablet:

Jakost	Videz
0,088	Okrogle, bele, s premerom 6 mm, brez zareze in z oznako PX na eni strani.
0,18	Ovalne, bele, 8 x 5,7 mm, zarezane na obeh straneh in z oznako PX02 na eni strani. Zareza je namenjena le za prelamljanje, ki bolniku olajša požiranje, ne za delitev tablete na enaka odmerka.
0,35	Ovalne, bele, 10,8 x 7,7 mm, zarezane na obeh straneh in z oznako PX05 na eni strani. Zareza je namenjena le za prelamljanje, ki bolniku olajša požiranje, ne za delitev tablete na enaka odmerka.
0,7	Okrogle, bele, s premerom 9 mm, zarezane na obeh straneh in z oznako PX10 na eni strani. Zareza je namenjena le za prelamljanje, ki bolniku olajša požiranje, ne za delitev tablete na enaka odmerka.

1,1	Okrogle, bele, s premerom 11 mm, zarezane na obeh straneh in z oznako PX15 na eni strani. Zareza je namenjena le za prelamljanje, ki bolniku olajša požiranje, ne za delitev tablete na dva enaka odmerka.
-----	--

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Meroximer tablete so indicirane za zdravljenje znakov in simptomov idiopatske Parkinsonove bolezni; uporabljati jih je mogoče same (brez levodope) ali v kombinaciji z levodopo, tj. v teku bolezni, vse do poznih stadijev, ko učinek levodope izzveni ali postane nestalen ter se lahko pojavijo nihanja terapevtskega učinka (nihanja konca odmerka ali "on-off" nihanja).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete je treba vzeti peroralno z vodo. Jemati jih je mogoče s hrano ali brez nje. Dnevni odmerek se uporablja v enakih deljenih odmerkih 3-krat na dan.

#### *Začetno zdravljenje*

Odmerke je treba povečevati postopoma, od začetnega odmerka 0,264 mg pramipeksola (0,375 mg soli) na dan in nato povečati vsakih 5 do 7 dni. Če se pri bolnikih ne pojavijo neželeni učinki, ki so nevzdržni, je treba odmerek prilagoditi tako, da je dosežen največji terapevtski učinek.

Urnik povečevanja odmerka zdravila Meroximer				
Teden	Odmerek (mg pramipeksola)	Celotni dnevni odmerek (mg pramipeksola)	Odmerek (mg soli)	Celotni 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	1,05	3 x 0,5	1,50

Če je potrebno dodatno povečanje odmerka, je treba dnevni odmerek povečevati po 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli) v tedenskih intervalih do največjega odmerka 3,3 mg pramipeksola (4,5 mg soli) na dan.

Vendar je treba vedeti, da se incidenca somnolence pri odmerkih večjih od 1,5 mg (soli) na dan poveča (glejte poglavje 4.8).

#### *Vzdrževalno zdravljenje*

Posamezni odmerek pramipeksola mora biti v razponu od 0,264 mg pramipeksola (0,375 mg soli) do največ 3,3 mg pramipeksola (4,5 mg soli) na dan. Med povečevanjem odmerka v ključnih študijah so učinkovitost opažali začeni z dnevnim odmerkom 1,1 mg pramipeksola (1,5 mg soli). Dodatne prilagoditve odmerka je treba narediti na podlagi kliničnega odziva in pojavljanja neželenih učinkov. V kliničnih preskušanjih so približno 5 % bolnikov zdravili z odmerki, manjšimi od 1,1 mg pramipeksola (1,5 mg soli). V obdobju napredovale Parkinsonove bolezni lahko odmerki pramipeksola, večji kot 1,1 mg pramipeksola (1,5 mg soli) na dan, koristijo bolnikom, ki imajo predvideno zmanjšanje zdravljenja z levodopo. Odmerek levodope je priporočljivo zmanjšati tako med povečevanjem odmerka zdravila Meroximer kot med vzdrževalnim zdravljenjem, odvisno od odziva posameznega bolnika.

#### *Prekinitev zdravljenja*

Nenadno prenehanje zdravljenja z agonisti dopamina lahko povzroči nastanek malignega nevroleptičnega sindroma. Zato je treba odmerek pramipeksola zmanjševati postopoma s stopnjo 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli) na dan, dokler ni dnevni odmerek zmanjšan na 0,54 mg pramipeksola (0,75 mg soli). Potem je treba odmerek zmanjševati 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 delovanja ledvic. Za uvedbo zdravljenja je priporočena naslednja shema odmerjanja:

Bolniki z očistkom kreatinina nad 50 ml/min ne potrebujejo manjšega dnevnega odmerka ali manjše pogostnosti uporabe.

Bolniki z očistkom kreatinina med 20 in 50 ml/min naj dobijo začetni dnevni odmerek zdravila Merximer v dveh deljenih odmerkih, začenši z 0,088 mg pramipeksola (0,125 mg soli) dvakrat na dan (0,176 mg pramipeksola/0,25 mg soli na dan). Ne sme se preseči največjega dnevnega odmerka 1,57 mg pramipeksola (2,25 mg soli).

Bolniki z očistkom kreatinina manjšim od 20 ml/min morajo dobiti začetni dnevni odmerek zdravila Merximer v enem odmerku, začenši z 0,088 mg pramipeksola (0,125 mg soli) na dan. Ne sme se preseči največjega dnevnega odmerka 1,1 mg pramipeksola (1,5 mg soli).

Če se delovanje ledvic med vzdrževalnim zdravljenjem zmanjša, je treba dnevni odmerek zdravila Merximer zmanjšati za odstotek, enak odstotku zmanjšanja očistka kreatinina; če se npr. očistek kreatinina zmanjša za 30 %, je treba dnevni odmerek zdravila Merximer zmanjšati za 30 %. Če je očistek kreatinina med 20 in 50 ml/min, je mogoče dnevni odmerek uporabiti v dveh deljenih odmerkih, če je očistek kreatinina pod 20 ml/min, pa v enem dnevnem odmerku.

#### *Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter*

Bolnikom z odpovedjo jeter odmerka verjetno ni treba prilagoditi, ker se približno 90 % absorbirane zdravilne učinkovine izloči skozi ledvice. Vendar morebitni vpliv insuficience jeter na farmakokinetiko zdravila Merximer ni bil raziskan.

#### *Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih*

Zdravila Merximer ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri predpisovanju tablet Merximer bolnikom s Parkinsonovo boleznijo, ki imajo okvaro ledvic, je odmerek priporočljivo zmanjšati v skladu s poglavjem 4.2.

#### Halucinacije

Halucinacije so znane kot neželeni učinek zdravljenja z agonisti dopamina in levodopo. Bolnikom je treba povedati, da se lahko pojavijo halucinacije (večinoma vizualne).

#### Diskinezija

Pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo se pri kombiniranem zdravljenju z levodopo med začetnim prilagajanjem odmerka zdravila Meroximer lahko pojavijo diskinezije. Če se pojavijo, je treba odmerek levodope zmanjšati.

#### Nenaden pojav spanja in somnolence

Pramipeksol je povezan z zaspanostjo in obdobji nenadnega začetka spanca, zlasti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Občasno so bile opisane nenadne epizode spanja med vsakodnevnimi dejavnostmi, v nekaterih primerih ne da bi se bolnik tega zavedal ali brez opozorilnih znakov. Bolnike je treba s tem seznaniti in jim naročiti, da morajo biti med zdravljenjem z zdravilom Meroximer previdni pri upravljanju vozil in strojev. Bolniki, ki so se jim pojavili somnolence in/ali nenaden začetek spanca, ne smejo voziti ali upravljati strojev. Poleg tega lahko pride v poštev zmanjšanje odmerka ali končanje zdravljenja. Zaradi možnih aditivnih učinkov je potrebna previdnost, če bolniki v kombinaciji s pramipeksolom jemljejo druga sedativna zdravila ali uživajo alkohol (glejte poglavji 4.5, 4.7 in poglavje 4.8).

#### Motnje obvladovanja impulzov in kompulzivno vedenje

Pri bolnikih, zdravljenih z agonisti dopamina zaradi Parkinsonove bolezni, vključno z zdravilom Meroximer, so poročali o patološkem hazardiranju, povečanju libida in hiperseksualnosti. Poleg tega morajo bolniki in njihovi skrbniki vedeti, da se lahko pojavijo tudi drugi vedenjski simptomi motenj obvladovanja impulzov in kompulzije, npr. prenajedanje ali kompulzivno nakupovanje. V poštev pride zmanjšanje odmerka/postopno prenehanje zdravljenja.

#### Bolniki s psihotičnimi motnjami

Bolnike s psihotičnimi motnjami naj bi z agonisti dopamina zdravili le, če možne koristi odtehtajo tveganje.

Izogibati se je treba sočasni uporabi antipsihotičnih zdravil in pramipeksola (glejte poglavje 4.5).

#### Oftalmološki pregledi

Oftalmološki pregledi so priporočljivi v rednih presledkih in če se pojavijo motnje vida.

#### Huda srčnožilna bolezen

V primeru hudih srčnožilnih bolezni je potrebna previdnost. Priporočljivo je spremljanje krvnega tlaka, zlasti na začetku zdravljenja, ker je z zdravljenjem z agonisti dopamina povezano splošno tveganje za posturalno hipotenzijo.

#### Maligni nevroleptični sindrom

Po nenadni prekinitvi zdravljenja z agonisti dopamina so bili opisani simptomi, ki nakazujejo maligni nevroleptični sindrom (glejte poglavje 4.2).

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Vezava na beljakovine v plazmi

Pramipeksol je v zelo majhni meri (< 20 %) vezan na beljakovine v plazmi in pri človeku je opažena le manjša biotransformacija. Zato medsebojno delovanje z drugimi zdravili, ki vplivajo na vezavo na beljakovine v plazmi ali na odstranjevanje z biotransformacijo, ni verjetno. Ker se antiholinergična zdravila v glavnem odstranijo z biotransformacijo, je možnosti za medsebojno delovanje malo, čeprav medsebojno delovanje z antiholinergiki ni raziskano. Farmakokinetičnih medsebojnih delovanj s selegilinom in levodopo ni.

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

Cimetidin je zmanjšal ledvični očistek pramipeksola za približno 34 %, verjetno z zavrtjem kationskega sekretornega transportnega sistema v ledvičnih tubulih. Zato lahko zdravila, ki zavirajo to

pot aktivnega izločanja skozi ledvice, ali se po tej poti izločajo, (npr. cimetidin, amantadin in meksiletin), medsebojno delujejo s pramipeksolom in zmanjšajo očistek enega ali obeh zdravil. Če so takšna zdravila uporabljena sočasno z zdravilom Meroximer, pride v poštev zmanjšanje odmerka pramipeksola.

#### Kombinacija z levodopo

Če je zdravilo Meroximer uporabljeno v kombinaciji z levodopo, je med povečevanjem odmerka zdravila Meroximer priporočljivo odmerek levodope zmanjšati, odmerek drugih antiparkinsonikov pa ohraniti enak.

Zaradi možnih aditivnih učinkov je potrebna previdnost, če bolniki v kombinaciji s pramipeksolom jemljejo druga sedativna zdravila ali uživajo alkohol (glejte poglavja 4.4, 4.7 in 4.8).

#### Antipsihotična zdravila

Izogibati se je treba sočasni uporabi antipsihotičnih zdravil in pramipeksola (glejte poglavje 4.4), npr. če je mogoče pričakovati antagonistične učinke.

### **4.6 Nosečnost in dojenje**

Vplivi na nosečnost in dojenje pri človeku niso raziskani. Pramipeksol pri podganah in kuncih ni bil teratogen, pri podganah pa je bil embriotoksičen v odmerkih, toksičnih za samice-matere (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Meroximer naj bi med nosečnostjo uporabili le, če je nedvomno potreben, tj. če možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

Pramipeksol pri človeku zavre izločanje prolaktina, zato je mogoče pričakovati zavrtje laktacije.

Izločanje pramipeksola v mleku pri ženskah ni raziskano. Pri podganah je bila koncentracija z zdravilno učinkovino povezane radioaktivnosti v mleku večja kot v plazmi.

Ker podatkov pri človeku ni, zdravila Meroximer ne smemo uporabljati v obdobju dojenja. Če pa se uporabi zdravila Meroximer ni mogoče izogniti, je treba dojenje prekiniti.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Meroximer lahko močno vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

Pojavijo se lahko halucinacije ali somnolenca.

Bolnikom, ki se zdravijo z zdravilom Meroximer in se jim pojavijo somnolenca in/ali nenadne epizode spanja, je treba naročiti, naj ne vozijo in ne opravljajo dejavnosti (npr. upravljanje s stroji), pri katerih bi zmanjšana budnost njih ali druge izpostavljala nevarnosti resnih poškodb ali smrti, dokler takšne ponavljajoče epizode in somnolenca ne minejo (glejte tudi poglavja 4.4, 4.5 in 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

Med uporabo pramipeksola je mogoče pričakovati naslednje neželene učinke: nenormalne sanje, amnezijo, vedenjske simptome motnje nadzora impulzov ter kompulzije, npr. prenajedanje, kompulzivno nakupovanje, hiperseksualnost in patološko hazardiranje; zmedenost, zaprtost, blodnje, omotico, diskinezije, dispnejo, utrujenost, halucinacije, glavobol, hiperkinezijo, hiperfagijo, hipotenzijo, nespečnost, motnje libida, navzeo, paranojo, periferne edeme, pljučnico, pruritus, izpuščaj in druge preobčutljivosti; nemir, somnolenca, nenadne epizode spanja, sinkopo, motnja vida, vključno z zamegljenim vidom in zmanjšano ostrino vida, bruhanje, zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase.

Analiza zbranih s placebom nadzorovanih preskušanj, ki so zajela skupaj 1.923 bolnikov zdravljenih s pramipeksolom in 1.354 bolnikov, ki so prejeli placebo, so bili neželeni učinki pogosto opisani v obeh skupinah. 63 % bolnikov zdravljenih s pramipeksolom in 52 % bolnikov, ki so prejeli placebo je navedlo vsaj en neželen učinek zdravila.

Preglednica 1 prikazuje pogostnost neželenih učinkov v kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih pri Parkinsonovi bolezni. Neželeni učinki, navedeni v tej preglednici, so tisti, ki so se pojavili pri 0,1 % ali več bolnikov, zdravljenih s pramipeksolom, in so bili pomembno pogosteje opisani pri bolnikih zdravljenih s pramipeksolom kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, ali če je bil učinek ocenjen kot klinično pomemben. Večina neželenih učinkov zdravila je bila blagih do zmernih, so se po navadi začeli zgodaj med zdravljenjem in so večinoma izginili celo med nadaljevanjem zdravljenja.

Znotraj posameznih organskih sistemov so neželene reakcije razvrščene po pogostnosti (število bolnikov, za katere je pričakovano, da se jim bo pojavil neželen učinek), upoštevaje 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 ( $< 1/10.000$ ), ni znano (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov, ki so na voljo).

#### Parkinsonova bolezen, najpogostejši neželeni učinki

Najpogostejši ( $\geq 5\%$ ) neželeni učinki pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo, pogostejši pri zdravljenju s pramipeksolom kot pri jemanju placeba, so bili navzea, diskinezija, hipotenzija, omotica, somnolenca, nespečnost, zaprtost, halucinacije, glavobol in utrujenost. Incidenca zaspanosti se poveča pri odmerkih, večjih od 1,5 mg soli pramipeksola na dan (glejte poglavje 4.2).

Pogostejši neželeni učinek v kombinaciji z levodopo je bila diskinezija. Na začetku zdravljenja se lahko pojavi hipotenzija, še zlasti če je titriranje odmerka pramipeksola prehitro.

Preglednica 1: Parkinsonova bolezen

Organski sistem	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	
Občasni	pljučnica
Psihiatrične motnje	
Pogosti	nenormalne sanje, vedenjski simptomi motenj nadzora impulzov ter kompulzije; zmedenost, halucinacije, nespečnost, nemir
Občasni	kompulzivno nakupovanje, blodnje, hiperseksualnost, motnja libida, paranoja, patološko hazardiranje
Ni znano	prenajedanje, hiperfagija
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	omotica, diskinezija, somnolenca
Pogosti	amnezija, glavobol
Občasni	hiperkinezija, nenadne epizode spanja, 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	zaprtost, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	
Občasni	preobčutljivost, pruritus, izpuščaji
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Pogosti	utrujenost, periferni edemi
Preiskave	
Pogosti	zmanjšanje telesne mase
Občasni	povečanje telesne mase

### Somnolenca

Pramipeksol je zelo pogosto spremlja somnolenca, občasno pa je bil povezan s čezmerno zaspanostjo čez dan ter obdobjih nenadnih epizod spanja (glejte tudi poglavje 4.4).

### Motnje libida

Pramipeksol je lahko občasno povezan z motnjami libida (povečanjem ali zmanjšanjem).

Motnje nadzorovanja impulzov in kompulzivno vedenje. Pri bolnikih, zdravljenih z agonisti dopamina zaradi Parkinsonove bolezni, vključno s pramipeksolom (zlasti v velikih odmerkih), je bil opisan pojav znakov patološkega hazardiranja, povečanja libida in hiperseksualnosti. Po zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja so bili na splošno reverzibilni (glejte tudi poglavje 4.4).

V presečni retrospektivni presejalni študiji primerov s kontrolami, ki je zajela 3.090 bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, je imelo v preteklih šestih mesecih simptome motnje obvladovanja impulzov 13,6 % vseh bolnikov, ki so dobivali dopaminergično ali nedopaminergično zdravljenje. Med zabeleženimi manifestacijami so bili patološko hazardiranje, kompulzivno nakupovanje, prenajedanje in kompulzivno spolno vedenje (hiperseksualnost). Med možnimi neodvisnimi dejavniki tveganja za motnjo obvladovanja impulzov so bili dopaminergična zdravila in večji odmerki dopaminergičnih zdravil, nižja starost ( $\leq 65$  let), neporočenost in samoporočanje o hazarderskem vedenju v družini.

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Z močno prevelikim odmerjanjem ni kliničnih izkušenj. Pričakovani neželeni učinki bi bili učinki, povezani s farmakodinamičnimi značilnostmi dopaminskega agonista, vključno z navzeo, bruhanjem, hiperkinezijo, halucinacijami, agitiranostjo in hipotenzijo. Za preveliko odmerjanje agonistov dopamina ni znanega antidota. Če so prisotni znaki stimulacije osrednjega živčevja, je lahko indiciran nevroleptik. Zdravljenje prevelikega odmerjanja lahko zahteva splošne podporne ukrepe ob izpiranju želodca, dajanju intravenskih tekočin, dajanju aktivnega oglja in elektrokardiografskim spremljanjem.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: agonisti dopamina, oznaka ATC: N04BC05

Pramipeksol je agonist dopamina, ki se z veliko selektivnostjo in specifičnostjo veže na poddružino dopaminskih receptorjev D2, med katerimi ima največjo afiniteto za D3, in ima polno intrinzično aktivnost. Pramipeksol ublaži parkinsonske motorične motnje s stimulacijo dopaminskih receptorjev v striatumu. Poskusi na živalih so pokazali, da pramipeksol zavira sintezo, sproščanje in hitrost obračanja dopamina ( $\gg$ turnover $\ll$ ).

Pri prostovoljcih so ugotovili od odmerka odvisno znižanje prolaktina. V kliničnih preskušanjih pri zdravih prostovoljcih, ki so jim tablete Meroximer s podaljšanim sproščanjem titrirali hitreje (vsake 3 dni), kot je priporočljivo, do odmerka 3,15 mg pramipeksola (4,5 mg soli) na dan, so ugotovili porast krvnega tlaka in srčne frekvence. V raziskavah pri bolnikih takšnega učinka niso opazili.

#### *Klinična preskušanja pri Parkinsonovi bolezni*

Pri bolnikih pramipeksol olajša znake in simptome idiopatske Parkinsonove bolezni. S placebom kontrolirana klinična preskušanja so zajela približno 1.800 s pramipeksolom zdravljenih bolnikov v stadijih od I do V po Hoehnu in Yahru. Približno 1.000 od teh bolnikov, ki so bili v bolj napredovalih stadijih, je sočasno dobivalo levodopo in so imeli motorične zaplete.

Učinkovitost pramipeksola se je v kontroliranih kliničnih preskušanjih pri zgodnji in pri napredovali Parkinsonovi bolezni ohranila približno šest mesecev. V odprtih nadaljevalnih preskušanjih, ki so trajala več kot tri leta, ni bilo znakov zmanjševanja učinkovitosti. V 2-letnem kontroliranem, dvojno slepem kliničnem preskušanju je začetno zdravljenje s pramipeksolom pomembno odložilo pojav motoričnih zapletov in zmanjšalo njihovo pojavljanje v primerjavi z začetnim zdravljenjem z levodopo. Ta odlog motoričnih zapletov s pramipeksolom je treba presoditi glede na večje izboljšanje motoričnega delovanja z levodopo (merjenega s povprečno spremembo seštevka UPDRS). Skupna pogostnost halucinacij in somnolence je bila v fazi povečevanja na splošno večja v skupini s pramipeksolom. Toda v vzdrževalni fazi ni bilo značilne razlike. Ta dejstva je treba upoštevati pri uvajanju zdravljenja s pramipeksolom pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Pramipeksol se po peroralni uporabi hitro in popolnoma absorbira. Absolutna biološka uporabnost je več kot 90 % in največja koncentracija v plazmi se pojavi v 1 do 3 urah. Sočasna uporaba s hrano ni zmanjšala obsega absorpcije pramipeksola, zmanjšala pa se je hitrost njegove absorpcije. Pramipeksol ima linearno kinetiko in majhno variabilnost plazemskih koncentracij med bolniki.

Pri človeku je vezava pramipeksola na beljakovine zelo majhna (< 20 %), volumen porazdelitve pa je velik (400 l). Pri podganah so opazili velike koncentracije v možganskem tkivu (približno 8-kratno v primerjavi s plazmo).

Pramipeksol se pri človeku presnavlja le v majhni meri.

Izločanje nespremenjenega pramipeksola skozi ledvice je glavna pot izločanja. Približno 90 % s <sup>14</sup>C označenega odmerka se izloči skozi ledvice, manj kot 2 % pa se ga pojavi v blatu. Celotni očistek pramipeksola je približno 500 ml/min in ledvični očistek je približno 400 ml/min. Razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) variira od 8 ur pri mladih do 12 ur pri starejših.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Raziskave toksičnosti večkratnih odmerkov so pokazale, da ima pramipeksol funkcionalne učinke, ki zadevajo predvsem osrednje živčevje in ženske reproduktivne organe ter so verjetno posledica povečanega farmakodinamskega učinka pramipeksola.

Pri mini prašičkih so opazili znižanje diastoličnega in sistoličnega krvnega tlaka in srčne frekvence, pri opicah pa nagnjenost k hipotenzivnemu učinku.

Možne učinke pramipeksola na razmnoževanje so raziskali pri podganah in kuncih. Pramipeksol pri podganah in kuncih ni bil teratogen, pri podganah pa je bil embriotoksičen v odmerkih, toksičnih za



samice-matere. Zaradi izbire živalskih vrst in majhnega števila raziskanih parametrov neželeni učinki pramipeksola na nosečnost in plodnost samcev niso v celoti pojasnjeni.

Pramipeksol ni bil genotoksičen. V raziskavi kancerogenosti so se pri podganjih samcih pojavili hiperplazija Leydigovih celic in adenomi. To je mogoče razložiti z zaviralnim učinkom pramipeksola na sintezo prolaktina. Ta izsledek ni klinično pomemben za človeka. Ista raziskava je tudi pokazala, da je pri albinih podganah odmerke pramipeksola 2 mg/kg (soli) in več spremljala degeneracija mrežnice. Slednje niso ugotovili pri pigmentiranih podganah in tudi ne v 2-letni raziskavi kancerogenosti pri albinih podganah ali pri katerikoli drugi raziskovani živalski vrsti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

manitol (E 421)  
koruzni škrob  
povidon K29/32  
predgelirani koruzni škrob  
brezvodni koloidni silicijev dioksid  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

1 leto.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omot iz OPA-AL/PVC/AL.

*Velikosti pakiranj:*

20, 30, 60 in 100 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
220 Hafnarfjörður

Islandija

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

5363-I-2514/10 (0,088 mg – 30 tablet)  
5363-I-2515/10 (0,088 mg – 100 tablet)  
5363-I-2516/10 (0,18 mg – 30 tablet)  
5363-I-2517/10 (0,18 mg – 100 tablet)  
5363-I-2518/10 (0,35 mg – 30 tablet)  
5363-I-2519/10 (0,35 mg – 100 tablet)  
5363-I-2520/10 (0,7 mg – 30 tablet)  
5363-I-2521/10 (0,7 mg – 100 tablet)  
5363-I-2522/10 (1,1 mg – 30 tablet)  
5363-I-2523/10 (1,1 mg – 100 tablet)

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

24.11.2010

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18.7.2010