

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**1. IME ZDRAVILA**

Pramipeksol Mylan 0,088 mg tablete
Pramipeksol Mylan 0,18 mg tablete
Pramipeksol Mylan 0,7 mg tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 0,125 mg pramipeksolijevega dihidroklorida monohidrata, kar ustreza 0,088 mg pramipeksola.

Ena tableta vsebuje 0,25 mg pramipeksolijevega dihidroklorida monohidrata, kar ustreza 0,18 mg pramipeksola.

Ena tableta vsebuje 1,0 mg pramipeksolijevega dihidroklorida monohidrata, kar ustreza 0,7 mg pramipeksola.

Opomba:

Odmerki pramipeksola v literaturi se nanašajo na učinkovino v obliki soli.

Zato so v besedilu odmerki izraženi tako za osnovni pramipeksol kot za pramipeksolijevo sol (v oklepaju).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

jakost (mg soli)	izgled
0,125	bela do umazano bela, 6,35 mm velika okrogla ploščata tableta z zaobljenimi robovi, z vtisnjeno oznako "PX1" na eni strani tablete in "M" na drugi
0,25	bela do umazano bela, 9,0 mm x 4,5 mm velika ovalna bikonveksna tableta, z vtisnjeno oznako "PX2" na eni strani tablete in "M" na eni strani zareze na drugi strani tablete
1,0	bela do umazano bela, 8,0 mm velika okrogla ploščata tableta, z vtisnjeno oznako "M" nad "PX4" na eni strani tablete in z zarezo na drugi

Tablete se lahko deli na enaki polovici (razen tablet jakosti 0,088/0,125 mg).

4. KLINIČNI PODATKI**4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Pramipeksol Mylan 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 uporabeParkinsonova bolezen

Tablete je treba jemati peroralno in jih pogoltniti z vodo. Jemati jih je mogoče 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 do 7 dni. Če pri bolniku ne pride do nevzdržnih neželenih učinkov, odmerek titriramo dokler ne dosežemo maksimalnega terapevtskega učinka.

Shema povečevanja odmerka zdravila Pramipeksol Mylan				
teden	odmerek (v mg pramipeksola)	skupni dnevni odmerek (v mg pramipeksola)	odmerek (v mg soli)	skupni dnevni odmerek (v 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 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 pogostnost zaspanosti večja pri odmerkih, večjih od 1,5 mg (soli) na dan (glejte poglavje 4.8).

Vzdrževalno zdravljenje:

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

Prekinitev zdravljenja:

Nenadna 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 ledvično okvaro

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 zniževati dnevnega odmerka ali pogostnosti odmerjanja.

Pri bolnikih z očistkom kreatinina med 20 in 50 ml/min je treba začetni dnevni odmerek zdravila Pramipeksol Mylan razdeliti na dva odmerka in začeti s po 0,088 mg pramipeksola (0,125 mg soli) dvakrat na dan (torej 0,176 mg pramipeksola/0,25 mg soli na dan). Najvišjega dnevnega odmerka 1,57 mg pramipeksola (2,25 mg soli) ne smemo preseči.

Bolnikom z očistkom kreatinina manj kot 20 ml/min je treba dati dnevni odmerek zdravila v enem odmerku na dan, pri čemer je treba začeti z 0,088 mg pramipeksola (0,125 mg soli) na dan. Najvišjega dnevnega odmerka 1,1 mg pramipeksola (1,5 mg soli) ne smemo preseči.

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

Odmerjanje pri bolnikih z jetrno okvaro

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

Odmerjanje pri otrocih in mladostnikih

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti uporaba zdravila Pramipeksol Mylan pri otrocih in mladostnikih pod 18 let ni priporočljiva.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri predpisovanju zdravila Pramipeksol Mylan bolnikom s Parkinsonovo boleznijo in okvaro ledvic, je priporočljivo zmanjšano odmerjanje, opisano v poglavju 4.2.

Halucinacije

Znano je da so halucinacije lahko 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 Mylan pojavijo diskinezije. Če se te pojavijo, zmanjšamo odmerek levodope.

Nenaden spanec in somnolenca

Pramipeksol povezujejo s somnolenco in nenadnimi epizodami spanja, zlasti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Občasno so poročali o nenadnih epizodah spanja med dnevnimi dejavnostmi, ki so se pri nekaterih bolnikih pojavile, ne da bi se jih zavedali ali brez opozorilnih znakov. Bolnike je treba nanje opozoriti in jim svetovati, naj bodo med zdravljenjem z zdravilom Pramipeksol Mylan previdni pri vožnji in upravljanju strojev.

Bolniki, pri katerih se je že pojavila somnolenca in/ali nenadna epizoda spanja, ne smejo voziti ali upravljati strojev. Poleg tega je treba pri njih razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja. Zaradi možnih aditivnih učinkov je treba bolnikom svetovati, naj bodo previdni, če sočasno s pramipeksolom jemljejo 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, med katere sodi tudi zdravilo Pramipeksol Mylan, so poročali o patološkem hazardiranju, povečanem libidu in hiperseksualnosti. Poleg tega morajo bolniki in negovalci vedeti, da se lahko pojavijo vedenjski simptomi motenega nadzora impulzov in kompulzij, kot sta prenašanje 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 kardiovaskularna bolezen

V primeru hude kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. Priporočljivo je spremljanje krvnega tlaka, zlasti na začetku zdravljenja, ker je z dopaminergičnim zdravljenjem povezano splošno tveganje za posturalno hipotenzijo.

Nevroleptični maligni sindrom

Pri nenadni 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 plazemske proteine

Pramipeksol se v zelo majhni meri veže na plazemske proteine (<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 manjšna, ker se antiholinergiki izločajo v glavnem z biotransformacijo. S selegilinom in levodopo ni farmakokinetičnih interakcij.

Zaviralci aktivne poti izločanja skozi ledvice oziroma snovi, ki tekmujejo zanj

Cimetidin je zmanjšal ledvični očistek pramipeksola za približno 34 %, verjetno z zaviranjem kationskega sekretornega transportnega sistema v ledvičnih tubulih. Zato so z zdravili, ki to aktivno pot izločanja preko ledvic zavirajo ali se po njej izločajo, na primer pri cimetidinu in amantadinu, možne interakcije s pramipeksolom, katerih posledica je zmanjšan očistek enega ali obeh zdravil. Pri sočasni uporabi navedenih zdravil z zdravilom Pramipeksol Mylan je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka pramipeksola.

Kombinacija z levodopo

Pri uporabi zdravila Pramipeksol Mylan v kombinaciji z levodopo je pri povečanju njegovega odmerka priporočeno zmanjšati odmerek levodope, odmerke drugih antiparkinsonikov pa obdržati na enaki ravni.

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

Antipsihotična zdravila

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

4.6 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 Mylan uporabljamo med nosečnostjo le, če potencialne koristi opravičujejo potencialno tveganje za plod.

Ker zdravljenje s pramipeksolom pri človeku zavira izločanje prolaktina, je mogoče pričakovati zaviranje 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.

Ker ni podatkov za človeka, pramipeksola med dojenjem ne uporabljamo. Če pa se njegovi uporabi ne moremo izogniti, moramo dojenje prekiniti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

Pojavijo se lahko halucinacije in somnolenca.

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

4.8 Neželeni učinki

Pričakovani neželeni učinki

Pričakovani neželeni učinki med zdravljenjem z zdravilom Pramipeksol Mylan so: nenormalne sanje, izguba spomina, vedenjski simptomi motenega nadzora impulzov in kompulzije, kot so prenašanje in kompulzivno nakupovanje, hiperseksualnost in patološko hazardiranje, zmedenost, obstipacija, blodnje, omotičnost, diskinezije, dispneja, utrujenost, halucinacije, glavobol, hiperkinezija, hiperfagija, hipotenzija, nespečnost, motnje libida, navzea, paranoja, periferni edemi, pljučnica, srbenje, izpuščaj in druge oblike preobčutljivosti; nemir, somnolenca, nenaden nepremagljiv spanec, sinkopa, motnje vida, med drugim zamegljen vid in zmanjšana ostrina vida, bruhanje, zmanjšanje telesne mase, povečanje telesne mase.

Analiza zbranih s placebom nadzorovanih preskušanj, ki je 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 o vsaj enem neželenem učinku poročalo 63 % bolnikov, v skupini s placebom pa 52 % bolnikov.

Preglednici 1 in 2 kažeta pogostnost neželenih učinkov v s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih pri Parkinsonovi bolezni in drugih indikacijah. V preglednicah so navedeni neželeni učinki, ki so se pojavili pri najmanj 0,1 % bolnikov, ki so jemali pramipeksol, in o katerih so poročali bistveno pogostejše pri bolnikih, ki so jemali pramipeksol, kot pri tistih, ki so jemali placebo, ali pa je bil dogodek ocenjen kot klinično pomemben. Pogosti neželeni učinki so bili večinoma blagi do zmerni, običajno so se pojavljali v zgodnjem obdobju zdravljenja in so večinoma izzveneli, tudi če so bolniki nadaljevali z zdravljenjem.

Neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in razvrščeni po pogostnosti (pričakovano število bolnikov, pri katerih bo prišlo do neželenega učinka) v naslednje kategorije: 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 ($< 1/10.000$); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Parkinsonova bolezen, najbolj pogosti neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so najpogostejše poročali (≥ 5 %) pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo in so bili med zdravljenjem s pramipeksolom pogostejši kot med jemanjem placeba, so bili navzea, diskinezija, hipotenzija, omotica, somnolenca, nespečnost, obstipacija, halucinacije, glavobol in utrujenost. Pogostnost somnolence se poveča pri odmerkih nad 1,5 mg pramipeksolijske soli na dan (glejte poglavje 4.2). Pogostnejši neželeni učinek v kombinaciji z levodopo je bila diskinezija. Na začetku zdravljenja se lahko pojavi hipotenzija, 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 motenega nadzora impulzov in kompulzije, zmedenost, halucinacije, nespečnost, nemir
občasni	kompulzivno nakupovanje, blodnje, hiperseksualnost, motnje libida, paranoja, patološko hazardiranje
pogostnost neznana	prenajedanje, hiperfagija
Bolezni živčevja	
zelo pogosti	omotica, diskinezija, somnolenca
pogosti	izguba spomina, glavobol
občasni	hiperkinezija, nenaden nepremagljiv spanec
Očesne bolezni	
pogosti	motnje vida, med drugim zamegljen vid in zmanjšana ostrina vida
Žilne bolezni	
zelo pogosti	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	dispneja
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea
pogosti	obstipacija, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	
občasni	preobčutljivost, srbenje, izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost, periferni edemi
Preiskave	
pogosti	zmanjšanje telesne mase
občasni	zvečanje telesne mase

Druge indikacije, najbolj pogosti neželeni učinki

Najpogostnejši (≥ 5 %) neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili s pramipeksolom zaradi drugih indikacij, so bili navzea, glavobol, omotica in utrujenost. O navzeji in utrujenosti so med zdravljenjem s pramipeksolom pogosteje poročali pri ženskah (pri 20,8 % oziroma 10,5 %) kot pri moških (pri 6,7 % oziroma pri 7,3 %).

Preglednica 2: Druge indikacije

Organski sistem	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	
pogostnost neznana	pljučnica
Psihiatrične motnje	
pogosti	nenormalne sanje, nespečnost
občasni	zmedenost, halucinacije, motnje libida, nemir
pogostnost neznana	vedenjski simptomi motenega nadzora impulzov in kompulzije, kot so prenajedanje, kompulzivno nakupovanje, hiperseksualnost, patološko hazardiranje, blodnje, hiperfagija, paranoja
Bolezni živčevja	
pogosti	omotica, glavobol, somnolenca
občasni	nenaden nepremagljiv spanec, sinkopa
pogostnost neznana	izguba spomina, diskinezija, hiperkinezija
Očesne bolezni	
občasni	motnje vida, med drugim zamegljen vid in zmanjšana ostrina vida
Žilne bolezni	
občasni	hipotenzija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
občasni	dispneja
Bolezni prebavil	
zelo pogosti	navzea
pogosti	obstipacija, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	
občasni	preobčutljivost, srbenje, izpuščaj
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
pogosti	utrujenost
občasni	periferni edemi
Preiskave	
občasni	zmanjšanje telesne mase, zvečanje telesne mase

Somnolenca

Pramipeksol povezujejo s somnolenco (8,6 %), občasno tudi s prekomerno somnolenco čez dan in epizodami nenadnega spanca (glejte tudi poglavje 4.4).

Motnje libida

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

Motnje nadzora impulzov in kompulzivno vedenje

Pri bolnikih, ki so se zdravili z dopaminskimi agonisti, tudi z zdravilom Pramipeksol Mylan, zaradi Parkinsonove bolezni, če je šlo za visoke odmerke, so poročali o patološkem hazardiranju, povečanem libidu in hiperseksualnosti, ki so po zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravljenja večinoma prenehali (glejte tudi poglavje 4.4).

V presečni retrospektivni presejalni raziskavi primerov s kontrolami, ki je zajela 3.090 bolnikov s Parkinsonovo boleznijo, je imelo 13,6 % vseh bolnikov, ki so prejeli dopaminergična ali nedopaminergična zdravila, 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 uporaba dopaminergičnih zdravil in uporaba višjih odmerkov dopaminergičnih zdravil, nižja starost (≤ 65 let), neporočenost in hazardersko vedenje v družini, ki so ga navajali bolniki sami.

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 navzejo, 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: 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 na 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 pretvorbe ("turnover") dopamina.

Pri prostovoljcih so opazili znižanje prolaktina, odvisno od odmerka. V kliničnem preskušanju pri zdravih prostovoljcih, v katerem so odmerke tablet s podaljšanim sproščanjem pramipeksola titrirali hitreje, kot je priporočeno (vsake 3 dni), in sicer do 3,15 mg pramipeksola (4,5 mg soli) na dan, so opazili zvišanje krvnega tlaka in srčne frekvence. V študijah z bolniki teh učinkov niso opazili.

Klinične študije 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, ki so bili v stadijih I - V po Hoehnovi in Yahru in so se zdravili s pramipeksolom. Od teh jih je bilo približno 1.000 v bolj napredovalih stadijih, pri čemer so sočasno prejeli levodopo in 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 pogostnost halucinacij in zaspanosti je bila v fazi eskalacije na splošno večja v skupini, ki je prejela pramipeksol. V vzdrževalni fazi pa med zdravljenjem ni bilo značilne razlike. Naštete izsledke je treba upoštevati ob uvajanju zdravljenja s pramipeksolom bolnikom s Parkinsonovo boleznijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

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. Kinetika pramipeksola je linearna, med posameznimi bolniki pa obstajajo manjše razlike v koncentraciji učinkovine v plazmi.

Porazdelitev

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 višje kot v plazmi).

Presnova

Pri človeku se pramipeksol presnavlja le v manjši meri.

Izločanje

Pramipeksol se večinoma izloča nespremenjen skozi ledvice. Približno 90 % odmerka, označenega s ^{14}C , se izloči skozi ledvice, medtem ko v blatu 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

Raziskave toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih so pokazale, da pramipeksol vpliva na delovanje organskih sistemov, predvsem na osrednji živčni sistem in ženski reproduktivni sistem, kar je verjetno posledica povečanega farmakodinamskega delovanja pramipeksola.

Pri prašičih (minipig) so opazili znižanje diastoličnega in sistoličnega tlaka ter srčnega utripa, pri opicah pa nagnjenost k hipotenzivnemu učinku.

Potencialne učinke pramipeksola na reproduktivni sistem so raziskovali pri podganah in kuncih. Pramipeksol pri podganah ali kuncih ni bil teratogen, 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 na 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, vendar ta ugotovitev za ljudi ni klinično pomembna. 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 ugotavljali niti pri pigmentiranih podganah niti v raziskavi kancerogenosti pri 2-letnih albino miših ali katerikoli drugi raziskovani vrsti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
predgelirani koruzni škrob
brezvodni natrijev citrat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat
hidroksipropilceluloza
krospovidon tipa A

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

pretisni omoti, jakost 0,088 mg: 18 mesecev
pretisni omoti, jakost 0,18 mg: 24 mesecev
pretisni omoti, jakost 0,7 mg: 24 mesecev

polietilenski vsebnik: 24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija/aluminijaste folije vsebujejo 10, 20, 30, 60, 80, 90 ali 100 tablet.

Vsebniki iz polietilena visoke gostote vsebujejo 30, 90, 100 ali 500 tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Ltd.,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire EN6 1TL,
Velika Britanija

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

5363-I-2000/10; jakost 0,088 mg

5363-I-2001/10; jakost 0,18 mg

5363-I-2002/10; jakost 0,7 mg

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

05.10.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14.07.2010