

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Pramipeksol PharmaS 0,18 mg tablete

Pramipeksol PharmaS 0,7 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Pramipeksol PharmaS 0,18 mg tablete: jedna tableta sadrži 0,18 mg pramipeksola u obliku pramipeksoldiklorid hidrata

Pramipeksol PharmaS 0,7 mg tablete: jedna tableta sadrži 0,7 mg pramipeksola u obliku pramipeksoldiklorid hidrata

Napomena:

Doze pramipeksola koje se nalaze u stručnoj literaturi odnose se na oblik soli.

Stoga će doze biti izražene i u obliku soli pramipeksola i u obliku baze pramipeksola (u zagradi).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

Pramipeksol PharmaS 0,18 mg tablete su bijele do skoro bijele, okrugle, ravne, zakošenih rubova, s utisnutom oznakom „P2“ s obje strane ureza na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete, promjera 6,35 mm.

Pramipeksol PharmaS 0,7 mg tablete su bijele do skoro bijele, okrugle, ravne, zakošenih rubova, s utisnutom oznakom „P5“ s obje strane ureza na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani tablete, promjera 7,93 mm.

Tablete se mogu podijeliti na dva jednaka dijela.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Parkinsonova bolest

Pramipeksol je indiciran za liječenje znakova i simptoma idiopatske Parkinsonove bolesti u odraslih, u obliku monoterapije (bez levodope) ili u kombinaciji s levodopom, tj. tijekom trajanja bolesti, pa sve do uznapredovale faze, kada učinak levodope jenjava ili postane nestalan te dolazi do fluktuacija u terapijskom učinku (učinak „kraja doze“ ili „on-off“ fluktuacije).

Sindrom nemirnih nogu

Pramipeksol je indiciran za simptomatsko liječenje umjerenog do teškog idiopatskog sindroma nemirnih nogu u odraslih pri dozama do 0,75 mg soli (0,54 mg baze) (vidjeti dio 4.2).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Parkinsonova bolest

Ukupna dnevna doza primjenjuje se u ravnomjerno podijeljenim dozama 3 puta dnevno.

Početna terapija

Dozu je potrebno postupno povećavati od početne doze 0,375 mg soli (ili 0,264 mg baze) dnevno, svakih 5-7 dana. Pod pretpostavkom da bolesnici nemaju nepodnošljive nuspojave, dozu je potrebno titrirati do postizanja maksimalnog terapijskog učinka.

Postupak povećanja doze lijeka Pramipeksol PharmaS				
Tjedan	Doza (mg soli)	Ukupna dnevna doza (mg soli)	Doza (mg baze)	Ukupna dnevna doza (mg baze)
1.	3 x 0,125	0,375	3 x 0,088	0,264
2.	3 x 0,25	0,75	3 x 0,18	0,54
3.	3 x 0,5	1,50	3 x 0,35	1,1

U slučaju potrebe za dodatnim povećanjem doze, dnevna se doza smije povećavati za 0,75 mg soli (ili 0,54 mg baze) u tjednim intervalima, sve do maksimalne dnevne doze od 4,5 mg soli (ili 3,3 mg baze).

Međutim, potrebno je napomenuti da se incidencija somnolencije povećava pri dozama većim od 1,5 mg (soli) dnevno (vidjeti dio 4.8.)

Terapija održavanja

Individualna doza pramipeksola mora biti u rasponu od minimalno 0,375 mg soli (0,264 mg baze) do maksimalno 4,5 mg soli (3,3 mg baze) dnevno. Pri povećavanju doze, u pivotalnim studijama, djelotvornost je primijećena počevši od dnevne doze od 1,5 mg soli (1,1 mg baze). Dodatno podešavanje doze potrebno je provesti prema kliničkom odgovoru i pojavi nuspojava. U kliničkim ispitivanjima je oko 5% bolesnika liječeno dozama nižim od 1,5 mg soli (1,1 mg baze). U uznapredovaloj Parkinsonovoj bolesti, dnevne doze više od 1,5 mg soli (1,1 mg baze) mogu biti korisne kod bolesnika kojima se namjerava sniziti doza levodope. Preporučuje se smanjiti dozu levodope za vrijeme postupnog povećavanja doze, kao i za vrijeme terapije održavanja pramipeksolom, ovisno o reakcijama pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Prekid liječenja

Nagli prekid liječenja dopaminergičkom terapijom može dovesti do razvoja malignog neuroleptičkog sindroma. Stoga je potrebno postupno smanjivati dozu pramipeksola, za 0,75 mg soli (0,54 mg baze) dnevno, sve dok se ukupna dnevna doza ne snizi na 0,75 mg soli (0,54 mg baze). Nakon toga se doza smanjuje za 0,375 mg soli (0,264 mg baze) dnevno (vidjeti dio 4.4.).

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija pramipeksola ovisi o bubrežnoj funkciji. Preporučuje se sljedeća shema doziranja u početku liječenja:

- U bolesnika s klirensom kreatinina većim od 50 ml/min nije potrebno smanjivati dnevnu dozu ili učestalost doziranja.
- U bolesnika s klirensom kreatinina između 20 i 50 ml/min, početna dnevna doza pramipeksola treba biti podijeljena u dvije odvojene doze, počevši od 0,125 mg soli (0,088 mg baze) dva puta dnevno, (0,25 mg soli / 0,176 mg baze dnevno). Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 2,25 mg soli (1,57 mg baze) pramipeksola.

- U bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 20 ml/min, pramipeksol je potrebno primijeniti u jednokratnoj dozi, počevši od 0,125 mg soli (0,088 mg baze) dnevno. Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 1,5 mg soli (1,1 mg baze) pramipeksola.

Ukoliko dođe do pogoršanja funkcije bubrega za vrijeme terapije održavanja, dnevnu dozu pramipeksola potrebno je sniziti u istom postotku za koji je smanjen klirens kreatinina, tj. ako se klirens smanjio za 30%, tada je potrebno sniziti ukupnu dnevnu dozu pramipeksola za 30%. Ukupna dnevna doza može se primjenjivati u dvije odvojene doze ako je klirens kreatinina u rasponu od 20-50 ml/min, te u jednoj dnevnoj dozi ako je klirens kreatinina manji od 20 ml/min.

Oštećenje funkcije jetre

Prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre vjerojatno nije potrebno jer se oko 90% apsorbirane djelatne tvari izlučuje putem bubrega. Međutim, potrebno je znati da potencijalni utjecaj insuficijencije jetre na farmakokinetiku pramipeksola nije ispitivan.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost pramipeksola u djece u dobi do 18 godina nisu ustanovljene. Nije opravdana primjena pramipeksola u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju Parkinsonove bolesti.

Sindrom nemirnih nogu

Preporučena početna doza pramipeksola je 0,125 mg soli (0,088 mg baze) jedanput dnevno 2-3 sata prije spavanja. Za bolesnike kojima je potrebno dodatno ublažavanje simptoma doza se može povećavati svakih 4-7 dana, do maksimalno 0,75 mg soli (0,54 mg baze) dnevno, kako je prikazano u donjoj tablici.

Raspored doziranja lijeka Pramipeksol PharmaS		
Tjedan	Večernja doza jedanput dnevno (mg soli)	Večernja doza jedanput dnevno (mg baze)
1.	0,125	0,088
2.*	0,25	0,18
3.*	0,50	0,35
4.*	0,75	0,54

* ako je potrebno

Odgovor bolesnika na liječenje je potrebno ocjenjivati nakon 3 mjeseca liječenja, te razmotriti njegov nastavak. Ako se liječenje prekida na više od nekoliko dana potrebno ga je ponovo započeti s titracijom doza kako je prethodno navedeno.

Prekid liječenja

Obzirom da dnevna doza u liječenju sindroma nemirnih nogu neće prelaziti 0,75 mg soli (0,54 mg baze), liječenje Pramipeksol PharmaS tabletama može se prekinuti bez postupnog smanjivanja doze. U 26-tjednom placebo kontroliranom ispitivanju primijećen je „rebound“ fenomen simptoma sindroma nemirnih nogu (pogoršanje težine simptoma u usporedbi s početnim vrijednostima) kod 10% bolesnika (14 od 135) nakon naglog prekida liječenja. Otkriveno je da je ovaj učinak sličan pri svim dozama.

Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija pramipeksola ovisi o bubrežnoj funkciji.

U bolesnika s klirensom kreatinina iznad 20 ml/min nema potrebe za smanjenjem dnevne doze.

Primjena pramipeksola nije ispitivana u bolesnika na hemodijalizi, ili u bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem.

Oštećenje funkcije jetre

Prilagođavanje doze u bolesnika sa zatajenjem jetre nije potrebno, s obzirom da se oko 90% apsorbirane djelatne tvari izlučuje putem bubrega.

Pedijatrijska populacija

Primjena pramipeksola se ne preporučuje u djece i adolescenata u dobi do 18 godina zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

Touretteov sindrom

Pedijatrijska populacija

Primjena pramipeksola se ne preporučuje u djece i adolescenata u dobi do 18 godina jer njegova sigurnost i djelotvornost nije ustanovljena za ovu populaciju. Pramipeksol se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata s Touretteovim sindromom zbog negativnog omjera koristi i rizika za ovaj poremećaj (vidjeti dio 5.1).

Način primjene

Tablete se uzimaju peroralno, gutaju se s vodom, te se mogu uzimati s ili bez hrane.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se pramipeksol propisuje bolesnicima s Parkinsonovom bolešću koji imaju oštećenje bubrega, preporučuje se smanjena doza u skladu s dijelom 4.2.

Halucinacije

Halucinacije su poznata nuspojava liječenja agonistima dopamina i levodopom. Bolesnici trebaju biti informirani o mogućnosti pojave halucinacija (uglavnom vizualnih).

Diskinezija

Tijekom početne titracije pramipeksola kod uznapredovale Parkinsonove bolesti, može doći do pojava diskinezije kod bolesnika liječenih kombinacijom pramipeksola i levodope. Ako do toga dođe, doza levodope se mora smanjiti.

Distonija

Aksijalna distonija, uključujući antekolis, kamptokormiju i pleurotonus (Pisa sindrom), povremeno je zabilježena u bolesnika s Parkinsonovom bolešću nakon početka davanja ili postupnog povećanja doze pramipeksola. Iako distonija može biti simptom Parkinsonove bolesti, simptomi u tih bolesnika poboljšali su se nakon smanjenja ili povlačenja pramipeksola. U slučaju pojave distonije potrebno je preispitati režim davanja dopaminergičkih lijekova i razmotriti prilagodbu doze pramipeksola.

Epizode iznenadnog usnivanja i somnolencija

Liječenje pramipeksolom povezuje se s pojavom somnolencije i epizodama iznenadnog usnivanja, pogotovo u bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

U manje čestim slučajevima zabilježena je pojava iznenadnog usnivanja tijekom dana, prilikom obavljanja svakodnevnih aktivnosti, bez prethodnih svjesnih ili upozoravajućih znakova pospanosti. Tijekom liječenja pramipeksolom bolesnici moraju biti informirani o tome, te ih se mora upozoriti na povećani oprez pri upravljanju motornim vozilima ili strojevima.

Bolesnici koji su doživjeli somnolenciju i/ili epizodu iznenadnog usnivanja ne smiju upravljati motornim vozilima niti strojevima. Kod takvih bolesnika valja razmisliti o smanjenju doze ili prekidu

liječenja. Zbog mogućih dodatnih učinaka, oprez je potreban u bolesnika koji uzimaju sedative ili alkohol tijekom liječenja pramipeksolom (vidjeti dijelove 4.5, 4.7 i 4.8).

Poremećaji kontrole nagona

Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućeg razvoja poremećaja kontrole nagona. Bolesnici i njihovi njegovatelji moraju biti svjesni simptoma poremećaja kontrole nagona uključujući patološku želju za kockanjem, pojačani libido, hiperseksualnosti, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje koji se mogu javiti kod bolesnika liječenih dopaminskim agonistima, uključujući pramipeksol. Ako se pojave takvi simptomi treba razmisliti o sniženju doze / postupnom ukidanju lijeka.

Sindrom poremećene regulacije dopamina

Sindrom poremećene regulacije dopamina poremećaj je ovisnosti koji dovodi do prekomjernog uzimanja lijeka kakvo se vidi u nekih bolesnika liječenih dopaminergičkim lijekovima, uključujući pramipeksol. Prije početka liječenja, bolesnike i njegovatelje potrebno je upozoriti na mogući rizik od razvoja sindroma poremećene regulacije dopamina.

Manija i delirij

Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućnosti razvoja manije i delirija. Bolesnici i njihovi skrbnici moraju biti svjesni mogućnosti pojave manije i delirija kod bolesnika koji se liječe pramipeksolom. Ako se pojave takvi simptomi, potrebno je razmisliti o sniženju doze / postupnom ukidanju lijeka.

Bolesnici s psihotičnim poremećajima

Bolesnike s psihotičnim poremećajima smije se liječiti agonistima dopamina samo ako je očekivana korist veća od rizika takvog liječenja. Treba izbjegavati istodobnu primjenu antipsihotičnih lijekova i pramipeksola (vidjeti dio 4.5.).

Oftalmološki pregled

Preporučuje se oftalmološki pregled u redovitim intervalima ili ako se pojave poremećaji vida.

Teška kardiovaskularna bolest

U slučaju teških kardiovaskularnih bolesti, potreban je poseban oprez. Preporučuje se kontroliranje krvnog tlaka, posebno na početku liječenja, zbog opasnosti od nastanka posturalne hipotenzije povezane s dopaminergičkom terapijom.

Maligni neuroleptički sindrom

Simptomi koji upućuju na maligni neuroleptički sindrom zabilježeni su kod naglog prekida dopaminergičke terapije (vidjeti dio 4.2).

Sindrom ustezanja od agonista dopamina

Da bi se prekinulo liječenje u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, pramipeksol je potrebno postupno ukidati (vidjeti dio 4.2). Kada se snižava doza ili prekida primjena agonista dopamina, uključujući pramipeksol, mogu nastati nemotoričke nuspojave. Simptomi uključuju apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol koja može biti jaka. Bolesnike je o tome potrebno obavijestiti prije snižavanja doze agonista dopamina te ih redovito pratiti. U slučaju da simptomi uporno traju, može biti neophodno privremeno povisiti dozu pramipeksola (vidjeti dio 4.8).

Augmentacija

Podaci u literaturi ukazuju na to da liječenje sindroma nemirnih nogu dopaminergičkim lijekovima može rezultirati augmentacijom.

Augmentacija se odnosi na raniji nastup večernjih simptoma (ili čak poslijepodne), povećanje simptoma i širenje simptoma na ostale ekstremitete. Augmentacija je osobito ispitivana u kontroliranom kliničkom ispitivanju tijekom više od 26 tjedana. Augmentacija je primijećena kod

11,8% bolesnika u skupini na pramipeksolu (N=152) i 9,4% bolesnika u skupini na placebo (N=149). Kaplan-Meierova analiza vremena do pojave augmentacije nije pokazala značajnu razliku između skupina na pramipeksolu i placebo.

Manitol

Pramipeksol PharmaS tablete sadrže manitol (E421). Kod oralne primjene manitol može imati blagi laksativni učinak.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Vežanje na proteine plazme

Pramipeksol se u vrlo maloj mjeri veže na proteine plazme (< 20%) te se malo biotransformira u ljudi. Stoga se ne očekuje interakcija s drugim lijekovima koji imaju utjecaj na vežanje za proteine plazme ili eliminaciju putem biotransformacije. Kako se antikolinergici uglavnom eliminiraju biotransformacijom, mogućnost pojave interakcija je ograničena, iako interakcija s antikolinergicima nije istraživana. Ne postoji farmakokinetička interakcija sa selegilinom i levodopom.

Inhibitori/kompetitori aktivnog renalnog sustava eliminacije

Cimetidin smanjuje klirens pramipeksola u bubrezima za oko 34%, vjerojatno inhibicijom kationskog sekrecijskog transportnog sustava u renalnim tubulima. Stoga, lijekovi koji su inhibitori tog aktivnog renalnog puta eliminacije ili se tim putem odstranjuju, kao što su cimetidin, amantidin i meksiletin, zidovudin, cisplatin, kinin i prokainamid, mogu stupiti u interakciju s pramipeksolom, što može rezultirati smanjenim klirensom pramipeksola.

Potrebno je razmotriti mogućnost smanjenja doze pramipeksola u slučaju primjene navedenih lijekova u kombinaciji s pramipeksolom.

Levodopa

Kad se pramipeksol primjenjuje u kombinaciji s levodopom, preporučuje se smanjiti dozu levodope i ne mijenjati doze ostalih antiparkinsonika, dok se povećava doza pramipeksola.

Zbog mogućih dodatnih učinaka, oprez je nužan u bolesnika koji uzimaju sedative ili alkohol u kombinaciji s pramipeksolom (vidjeti dijelove 4.4, 4.7 i 4.8).

Antipsihotici

Valja izbjegavati istodobnu primjena antipsihotičnih lijekova i pramipeksola (vidjeti dio 4.4.), npr. ako se očekuju antagonistički učinci.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Učinak na trudnoću i dojenje nije istraživan kod ljudi. Pramipeksol se nije pokazao teratogenim na štakorima i zečevima, ali je bio embriotoksičan na štakorima pri dozama toksičnima za majku (vidjeti dio 5.3).

Pramipeksol se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je nužno potreban, tj. ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Budući da liječenje pramipeksolom inhibira sekreciju prolaktina u ljudi, očekuje se inhibicija laktacije.

Izlučivanje pramipeksola u majčinom mlijeku kod žena nije ispitivano. U štakorica, koncentracija radioaktivne djelatne tvari je bila veća u mlijeku nego u plazmi.

U nedostatku podataka za ljude, Pramipeksol PharmaS se ne bi trebao primjenjivati tijekom dojenja. Međutim, ako je njegova primjena neizbježna, potrebno je prestati s dojenjem.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o plodnosti kod ljudi. U ispitivanjima na životinjama, pramipeksol je utjecao na spolne cikluse i smanjenu plodnost ženki, kao što se očekivalo za dopaminske agoniste. Međutim, ova ispitivanja nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na mušku plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Pramipeksol može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Može doći do pojave halucinacija i somnolencije.

Bolesnike koji su tijekom liječenja pramipeksolom imali somnolenciju i/ili epizode iznenadnog usnivanja potrebno je upozoriti da ne upravljaju motornim vozilima ili obavljaju nekakve druge aktivnosti gdje bi njihova smanjena mogućnost reagiranja ponekad mogla ugroziti vlastitu ili tuđu sigurnost, te dovesti do rizika za tešku ozljedu ili smrt (npr. upravljanje strojevima), sve dok takve opetovane epizode i somnolencija ne prestanu (vidjeti također dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

4.8. Nuspojave

Na temelju analize zbirnih podataka iz placebom kontroliranih ispitivanja, koja su obuhvatila 1923 bolesnika na pramipeksolu i 1354 bolesnika na placebo, nuspojave su se često prijavljivale za obje grupe. 63% bolesnika na pramipeksolu i 52% bolesnika na placebo, prijavilo je najmanje jednu nuspojavu.

Većina nuspojava obično nastane na početku liječenja i većina ih se povuče, čak i ako se nastavi liječenje.

U klasifikaciji prema organskim sustavima, nuspojave su navedene prema učestalosti (broj bolesnika kod kojih se očekuje nuspojava), uz uporabu sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Parkinsonova bolest, najčešće nuspojave

Najčešće ($\geq 5\%$) prijavljene nuspojave u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, češće kod liječenja pramipeksolom nego placebom, bile su mučnina, diskinezija, hipotenzija, omaglica, somnolencija, nesanica, konstipacija, halucinacije, glavobolja i umor. Incidencija somnolencije povećava se pri dozama višim od 1,5 mg soli pramipeksola na dan (vidjeti dio 4.2).

Češća nuspojava u kombinaciji s levodopom bila je diskinezija. Hipotenzija se može pojaviti na početku liječenja, naročito ako se pramipeksol prebrzo titrira.

Tablica 1: Parkinsonova bolest

Organski sustav	Nuspojava
Infekcije i infestacije	
Manje često	upala pluća
Endokrini poremećaji	
Manje često	neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona ¹
Psihijatrijski poremećaji	
Često	neobični snovi, bihevioralni simptomi u vidu poremećaja kontrole nagona i kompulzije, konfuzija, halucinacije, nesanica
Manje često	prejedanje ¹ , kompulzivno kupovanje, sumanutost, hiperfagija ¹ , hiperseksualnost, poremećaji libida, paranoja,

	patološko kockanje, nemir, delirij
Rijetko	manija
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	omaglica, diskinezija, somnolencija
Često	glavobolja
Manje često	amnezija, hiperkinezija, epizode iznenadnog usnivanja, sinkopa
Poremećaji oka	
Često	poremećaji vida uključujući diplopiju, zamućeni vid i smanjenje oštine vida
Srčani poremećaji	
Manje često	zatajenje srca ¹
Krvožilni poremećaji	
Često	hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Manje često	dispneja, štucanje
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	mučnina
Često	konstipacija, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	preosjetljivost, pruritus, osip
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	umor, periferni edem
Nepoznato	sindrom ustezanja agonista dopamina uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol
Pretrage	
Često	smanjenje težine uključujući smanjeni apetit
Manje često	porast težine

¹ova je nuspojava primijećena tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Sa sigurnošću od 95%, kategorija učestalosti nije veća od "manje često", ali može biti niža. Precizna ocjena učestalosti nije moguća, s obzirom da se nuspojava nije pojavila u bazi podataka kliničkog ispitivanja od 2762 bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječenih pramipeksolom.

Sindrom nemirnih nogu, najčešće nuspojave

Najčešće ($\geq 5\%$) zabilježene nuspojave u bolesnika sa sindromom nemirnih nogu, u liječenju pramipeksolom bile su mučnina, glavobolja, omaglica i umor.

Mučnina i umor češće su prijavljeni kod žena liječenih pramipeksolom (20,8% i 10,5% po istom redoslijedu), u usporedbi s muškarcima (6,7% i 7,3% po istom redoslijedu).

Tablica 2: Sindrom nemirnih nogu

Organski sustav	Nuspojava
Infekcije i infestacije	
Manje često	upala pluća ¹
Endokrini poremećaji	
Manje često	neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona ¹
Psihijatrijski poremećaji	
Često	neobični snovi, nesаница
Manje često	bihevioralni simptomi u vidu poremećaja kontrole nagona i kompulzije kao što su prejedanje, kompulzivno kupovanje, hiperseksualnost i patološko kockanje ¹ , konfuzija, sumanutost ¹ , halucinacije, hiperfagija ¹ , poremećaj libida,

	paranoja ¹ , nemir, manija ¹ , delirij ¹
Poremećaji živčanog sustava	
Često	omaglica, glavobolja, somnolencija
Manje često	amnezija ¹ , diskinezija, hiperkinezija ¹ , epizode iznenadnog usnivanja, sinkopa
Poremećaji oka	
Manje često	poremećaji vida uključujući diplopiju, zamućeni vid i smanjenje oštine vida
Srčani poremećaji	
Manje često	zatajenje srca ¹
Krvožilni poremećaji	
Manje često	hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
Manje često	dispneja, štucanje
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	mučnina
Često	konstipacija, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	preosjetljivost, pruritus, osip
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	umor
Manje često	periferni edem
Nepoznato	sindrom ustezanja agonista dopamina uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol
Pretrage	
Manje često	smanjenje težine uključujući smanjeni apetit, porast težine

¹Ova je nuspojava primijećena tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet. Sa sigurnošću od 95%, kategorija učestalosti nije veća od „manje često“, ali može biti niža. Precizna ocjena učestalosti nije moguća, s obzirom da se nuspojava nije pojavila u bazi podataka kliničkog ispitivanja 1395 bolesnika sa sindromom nemirnih nogu liječenih pramipeksolom.

Opis odabranih nuspojava

Somnolencija

Pramipeksol je često povezan sa somnolencijom te se manje često povezuje s pojavom prekomjerne dnevne somnolencije i epizodama iznenadnog usnivanja (vidjeti također dio 4.4.)

Poremećaj libida

Pramipeksol se manje često povezuje s poremećajima libida (pojačan ili smanjen).

Poremećaji kontrole nagona

Patološka želja za kockanjem, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje se mogu pojaviti kod bolesnika koji se liječe agonistom dopamina, uključujući pramipeksol (vidjeti dio 4.4).

U presječnom, retrospektivnom „screening“ i slučaj-kontrola ispitivanju, koje je uključivalo 3090 bolesnika s Parkinsonovom bolešću, 13,6% svih bolesnika koji su primali dopaminergičko ili nedopaminergičko liječenje imalo je simptome poremećaja kontrole nagona tijekom proteklih šest mjeseci. Primijećene manifestacije uključivale su patološku želju za kockanjem, kompulzivnu kupovinu, prejedanje i kompulzivno seksualno ponašanje (hiperseksualnost). Mogući neovisni rizični faktori za poremećaje kontrole nagona uključivali su dopaminergička liječenja i više doze dopaminergičkog liječenja, mlađu dob (≤ 65 godina), status samca i samoprijavljenu obiteljsku anamnezu pojave kockanja.

Sindrom ustezanja od agonista dopamina

Nemotoričke nuspojave mogu nastati kad se snižava doza ili prekida primjena agonista dopamina, uključujući i pramipeksol. Simptomi uključuju apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol (vidjeti dio 4.4).

Zatajenje srca

U kliničkim ispitivanjima i tijekom razdoblja nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet prijavljeno je zatajenje srca kod bolesnika na pramipeksolu. U farmakoepidemiološkom ispitivanju, primjena pramipeksola bila je povezana s povećanim rizikom od zatajenja srca u usporedbi s neprimjenom pramipeksola (primijećeni omjer rizika 1,86; 95% CI; 1,21-2,85).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Za sada nema kliničkih iskustava masovnog predoziranja. Očekivane nuspojave su one povezane s farmakodinamičnim profilom agonista dopamina, uključujući mučninu, povraćanje, hiperkineziju, halucinacije, agitaciju i hipotenziju. Nije poznat specifični antidot za predoziranje s agonistom dopamina. Ukoliko su prisutni simptomi stimulacije središnjeg živčanog sustava, može biti indicirana primjena neuroleptika. Zbrinjavanje predoziranja može zahtijevati opće mjere, uključujući ispiranje želuca, intravensku primjenu tekućina, primjenu aktivnog ugljena te praćenje elektrokardiograma.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiparkinsonici, agonisti dopamina, ATK oznaka: N04BC05.

Mehanizam djelovanja

Pramipeksol je agonist dopamina koji se s visokom selektivnošću i specifičnošću veže za D₂ podskupinu dopaminskih receptora od kojih poseban afinitet pokazuje za D₃ receptore i ima potpuno intrinzičko djelovanje.

Pramipeksol reducira "parkinsonske" motorne deficite stimulirajući dopaminske receptore u strijatumu. Ispitivanja na životinjama su pokazala da pramipeksol inhibira sintezu dopamina, njegovo oslobađanje i pretvorbu.

Mehanizam djelovanja pramipeksola u liječenju sindroma nemirnih nogu nije poznat. Neurofarmakološki dokazi ukazuju na uključenost primarnog dopaminergičkog sustava.

Farmakodinamički učinci

U zdravih dobrovoljaca primijećeno je, o dozi ovisno, smanjenje razine prolaktina. U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, gdje su pramipeksol tablete s produljenim oslobađanjem brže titrirane (svaka 3 dana) nego što je preporučeno do 3,15 mg baze pramipeksola (4,5 mg soli) dnevno, primijećeni su porast krvnog tlaka i srčane frekvencije. Takav učinak nije primijećen u ispitivanjima na bolesnicima.

Klinička djelotvornost i sigurnost u Parkinsonovoj bolesti

U bolesnika, pramipeksol otklanja znakove i simptome idiopatske Parkinsonove bolesti.

Placebom kontrolirana klinička ispitivanja uključivala su oko 1800 bolesnika sa stadijem I-V po Hoehn i Yahr liječenih pramipeksolom. Njih oko 1000 bili su u uznapredovalim stadijima bolesti, istovremeno su dobivali terapiju levodopom, te su imali motoričke komplikacije.

U ranoj i uznapredovalo Parkinsonovoj bolesti, djelotvornost pramipeksola u kontroliranim kliničkim ispitivanjima održavana je tijekom 6 mjeseci. Također, u otvorenim produženim studijama u trajanju preko 3 godine, nije bilo znakova smanjenja djelotvornosti.

U kontroliranom, dvostruko-slijepom kliničkom ispitivanju u trajanju od dvije godine, početno liječenje pramipeksolom je značajno odgodilo pojavu motoričkih komplikacija te smanjilo njihovu pojavnost u usporedbi s početnim liječenjem primjenom levodope.

Odgoda pojave motoričkih komplikacija uslijed primjene pramipeksola mora se uravnotežiti s većim poboljšanjem motoričke funkcije kod primjene levodope (mjereno prosječnom promjenom u UPDRS zbroju). Ukupna incidencija halucinacija i somnolencije bila je općenito veća tijekom perioda povećanja doze u grupi bolesnika liječenih pramipeksolom. Međutim, tijekom primjene doze održavanja stanja, nije bilo značajnih razlika.

O svemu navedenom treba voditi računa kada se započinje liječenje pramipeksolom u bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pramipeksola u svim podskupinama pedijatrijske populacije s Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Klinička djelotvornost i sigurnost u sindromu nemirnih nogu

Djelotvornost pramipeksola bila je ocjenjivana u četiri placebom kontrolirana klinička ispitivanja na oko 1000 bolesnika s umjerenim do vrlo teškim idiopatskim sindromom nemirnih nogu.

Prosječne promjene od početnih vrijednosti na Ocjenjivačkoj ljestvici sindroma nemirnih nogu (IRLS) i Ljestvici općeg kliničkog dojma - Poboljšanje (CGI-I, *Clinical Global Impression-Improvement*) bile su primarne ishodne mjere za procjenu djelotvornosti. Za obje primarne ishodne mjere primijećene su statistički značajne razlike za skupine na dozama pramipeksola u obliku soli od 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg u usporedbi s placebom. Nakon 12 tjedana liječenja, početne vrijednosti IRLS rezultata poboljšane su sa 23,5 na 14,1 za placebo i s 23,4 na 9,4 za pramipeksol (u kombiniranim dozama). Prilagođena prosječna razlika bila je -4,3 boda (CI 95% -6,4; -2,1 boda, p-vrijednost <0,0001). Stope bolesnika s odgovorom prema CGI-I (poboljšanje, poboljšanje u velikoj mjeri) bile su 51,2% za placebo i 72,0% za pramipeksol (razlika 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, p<0,0005). Djelotvornost je primijećena s dozom od 0,125 mg soli (0,088 mg baze) dnevno nakon prvog tjedna liječenja.

U placebom kontroliranom polisomnografskom ispitivanju u trajanju preko 3 tjedna, pramipeksol je znatno smanjio broj periodičnih pokreta udovima tijekom vremena provedenog u krevetu.

Dugotrajnija djelotvornost ocjenjivana je u placebom kontroliranom ispitivanju. Nakon 26 tjedana liječenja, došlo je do prilagođenog prosječnog smanjenja u ukupnom rezultatu IRLS-a od 13,7 točaka u skupini na pramipeksolu i 11,1 u skupini na placebo, sa statistički značajnom (p=0,008) prosječnom razlikom u liječenju od -2,6. Stope odgovora prema CGI-I-u (znatno poboljšanje, veliko poboljšanje) bile su 50,3 % (80/159) za placebo i 68,5% (111/162) za pramipeksol (p=0,001), što odgovara broju potrebnom za liječenje (NNT) 6 bolesnika (95% CI: 3,5; 13,4).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pramipeksola u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije sa sindromom nemirnih nogu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Klinička djelotvornost i sigurnost u Touretteovom sindromu

Djelotvornost pramipeksola (0,0625-0,5 mg/dan) ocjenjivana je na pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 6-17 godina s Touretteovim sindromom tijekom 6 tjedana u dvostruko-slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom, fleksibilnom ispitivanju doza. Ukupno je 63 bolesnika bilo randomizirano (43 je bilo na pramipeksolu, 20 na placebo). Primarna ishodna mjera bila je promjena u Ukupnom zbroju tikova (TTS) u tzv. *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) u odnosu na početne vrijednosti. Nije primijećena razlika za pramipeksol u usporedbi s placebo, bilo za primarnu ishodnu mjeru ili za neku od sekundarnih ishodnih mjera djelotvornosti, uključujući ukupni rezultat YGTSS-a, bolesnikov opći dojam poboljšanja (engl. *Patient Global Impression of Improvement*, PGI-I), klinički opći dojam poboljšanja (engl. *Clinical Global Impression of Improvement*, CGI-I), ili opće kliničke dojmove o težini bolesti (engl. *Clinical Global Impressions of Severity of Illness*, CGI-S). Nuspojave, koje su imali najmanje 5% bolesnika u skupini na pramipeksolu i češće bolesnici liječeni pramipeksolom u odnosu na bolesnike na placebo, bile su: glavobolja (27,9%, placebo 25%), somnolencija (7,0%, placebo 5,0%), mučnina (18,6%, placebo 10,0%), povraćanje (11,6%, placebo 0,0%), bolovi u predjelu gornjeg abdomena (7,0%, placebo 5,0%), ortostatska hipotenzija (9,3%, placebo 5,0%), mialgija (9,3%, placebo 5,0%), poremećaj spavanja (7,0%, placebo 0,0%), dispneja (7,0%, placebo 0,0%) i infekcije gornjih dišnih puteva (7,0%, placebo 5,0%). Druge značajne nuspojave, za bolesnike na pramipeksolu, koje su dovele do prekida uzimanja ispitivanog lijeka bile su konfuzno stanje, poremećaj govora i pogoršanje stanja (vidjeti dio 4.2).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pramipeksol se brzo i potpuno resorbira nakon oralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost je veća od 90%, a maksimalne koncentracije u plazmi postižu se za 1-3 sata. Primjena pramipeksola istodobno s hranom nije smanjila ukupnu apsorpciju, ali ju je usporila.

Pramipeksol pokazuje linearnu kinetiku i male varijacije u plazmatskim koncentracijama među bolesnicima.

Distribucija

U ljudi, vezanje pramipeksola na proteine plazme je vrlo nisko (<20%), a volumen distribucije je vrlo velik (400 litara).

Primijećene su visoke koncentracije u moždanom tkivu štakora (oko 8 puta veće od plazmatskih).

Biotransformacija

Pramipeksol se u ljudi metabolizira u maloj količini.

Eliminacija

Bubrežna ekskrecija nepromijenjenog pramipeksola je glavni put eliminacije lijeka. Oko 90% doze označene radioaktivnim ugljikom (¹⁴C) izlučuje se putem bubrega, dok se manje od 2 % nalazi u fecesu. Ukupni klirens pramipeksola iznosi oko 500 ml/min, a renalni klirens je oko 400 ml/min. Poluvrijeme eliminacije ($t_{1/2}$) varira od 8 sati kod mladih do 12 sati kod starijih osoba.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza pokazuju da pramipeksol dovodi do funkcionalnih učinaka uglavnom putem djelovanja na središnji živčani sustav i ženski reproduktivni sustav, najvjerojatnije kao rezultat povećanog farmakodinamičkog učinka pramipeksola.

Smanjenje dijastoličkog i sistoličkog tlaka i broja otkucaja srca uočeno je kod patuljastih svinja, kao i sklonost k hipotenzivnom učinku kod majmuna.

Potencijalni učinak pramipeksola na reproduktivnu funkciju istraživani su na štakorima i zečevima. Pramipeksol nije bio teratogen kod štakora i zečeva, ali je bio embriotoksičan u štakora primijenjen u dozama toksičnima za majku. Zbog selekcije životinjskih vrsta i ograničenosti istraživanih parametara, nema konačnog zaključka o nuspojavama pramipeksola na trudnoću i mušku plodnost.

Odgođeni spolni razvoj (tj. prepucijsko odvajanje i vaginalno otvaranje) primijećen je na štakorima. Nije poznat značaj za ljude.

Pramipeksol se nije pokazao genotoksičnim. U ispitivanjima karcinogenosti, muški štakori su razvili hiperplaziju i adenome Leydigovih stanica, što se objašnjava inhibirajućim učinkom pramipeksola na prolaktin. Ovi nalazi nemaju veći klinički značaj za ljude. Isto ispitivanje je također pokazalo da je u dozama od 2 mg/kg (soli) i većim, pramipeksol povezan s retinalnom degeneracijom u albino štakora. To nije primijećeno u pigmentiranih štakora, niti u ispitivanjima karcinogenosti 2-godišnjih albino miševa, a niti u drugim ispitivanim životinjskim vrstama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol (E421)
škrob, kukuruzni
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
škrob, prethodno geliran
povidon K-30
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) tableta u OPA/Al/PVC//Al blisteru

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PharmaS d.o.o.
Radnička cesta 47

10 000 Zagreb

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Pramipeksol PharmaS 0,18 mg tablete: HR-H-168191844

Pramipeksol PharmaS 0,7 mg tablete: HR-H-510453637

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

03. travanj 2012./28. srpanj 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Studeni, 2017.