

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Pramipeksol Pliva 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Pramipeksol Pliva 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Pramipeksol Pliva 1,05 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Pramipeksol Pliva 2,1 mg tablete s produljenim oslobađanjem  
Pramipeksol Pliva 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

#### Pramipeksol Pliva 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,375 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 0,26 mg pramipeksola.

#### Pramipeksol Pliva 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 0,75 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 0,52 mg pramipeksola.

#### Pramipeksol Pliva 1,05 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 1,5 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 1,05 mg pramipeksola.

#### Pramipeksol Pliva 2,1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 3 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 2,1 mg pramipeksola.

#### Pramipeksol Pliva 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem

Svaka tableta s produljenim oslobađanjem sadrži 4,5 mg pramipeksoldiklorid hidrata, što odgovara 3,15 mg pramipeksola.

#### *Napomena:*

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem.

Pramipeksol Pliva 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem: okrugle tablete promjera 9 mm, bijele ili gotovo bijele tablete, ravnih površina i ukošenih rubova, s oznakom „026“ na jednoj strani.

Pramipeksol Pliva 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem: okrugle tablete promjera 10 mm, bijele ili gotovo bijele, bikonveksne tablete, s oznakom „052“ na jednoj strani.

Pramipeksol Pliva 1,05 mg tablete s produljenim oslobađanjem: okrugle tablete promjera 10 mm, bijele ili gotovo bijele, bikonveksne tablete, s oznakom „105“ na jednoj strani.

Pramipeksol Pliva 2,1 mg tablete s produljenim oslobađanjem: okrugle tablete promjera 10 mm, bijele ili gotovo bijele, bikonveksne tablete, s oznakom „210“ na jednoj strani.

Pramipeksol Pliva 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem: okrugle tablete promjera 11 mm, bijele ili gotovo bijele tablete, ravnih površina i ukošenih rubova, s oznakom „315“ na jednoj strani.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Pramipeksol je indiciran za liječenje znakova i simptoma idiopatske Parkinsonove bolesti u odraslih. Primjenjuje se u obliku monoterapije (bez levodope) ili u kombinaciji s levodopom, tj. tijekom trajanja bolesti, pa sve do kasnijih faza u kojima učinak levodope jenjava ili postaje nestalan te dolazi do fluktuacija u terapijskom učinku (učinak "kraja doze" ili "on-off" fluktuacije).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Pramipeksol Pliva tablete s produljenim oslobađanjem su jednokratna dnevna oralna formulacija pramipeksola.

#### Početa terapija

Dozu je potrebno postupno povišivati od početne doze od 0,26 mg baze (0,375 mg soli) na dan, svakih 5 - 7 dana. Pod pretpostavkom da bolesnici nemaju nepodnošljive nuspojave, dozu je potrebno titrirati do postizanja maksimalnog terapijskog učinka.

<b>Postupak povećanja doze Pramipeksol Pliva tableta s produljenim oslobađanjem</b>		
<b>Tjedan</b>	<b>Dnevna doza (mg baze)</b>	<b>Dnevna doza (mg soli)</b>
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

U slučaju potrebe za dodatnim povišenjem doze, dnevna se doza, u tjednim intervalima, treba povećavati za 0,52 mg baze (0,75 mg soli), sve do maksimalne dnevne doze od 3,15 mg baze (4,5 mg soli). Međutim, potrebno je napomenuti da se incidencija somnolencije povećava pri dozama višim od 1,05 mg baze (1,5 mg soli) na dan (vidjeti dio 4.8).

Bolesnici koji već uzimaju pramipeksol tablete mogu se tijekom noći prebaciti na Pramipeksol Pliva tablete s produljenim oslobađanjem u jednakoj dnevnoj dozi. Nakon prijelaza na Pramipeksol Pliva tablete s produljenim oslobađanjem, doza se može podesiti prema terapijskom odgovoru bolesnika (vidjeti dio 5.1).

#### Terapija održavanja

Individualna doza pramipeksola mora biti u rasponu od 0,26 mg baze (0,375 mg soli) do maksimalno 3,15 mg baze (4,5 mg soli) na dan. Pri povećavanju doze u pivotalnim studijama, djelotvornost je primijećena počevši od dnevne doze od 1,05 mg baze (1,5 mg soli). Dozu je potrebno dodatno prilagoditi prema kliničkom odgovoru i ovisno o nuspojavama. U kliničkim je ispitivanjima oko 5% bolesnika liječeno dozama nižim od 1,05 mg baze (1,5 mg soli). U uznapredovaloj Parkinsonovoj bolesti, dnevne doze više od 1,05 mg baze (1,5 mg soli) mogu biti korisne kod bolesnika kod kojih se namjerava sniziti doza levodope. Preporučuje se sniziti dozu levodope za vrijeme postupnog povećavanja doze, kao i za vrijeme terapije održavanja lijekom Pramipeksol Pliva, ovisno o reakcijama pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.5).

#### Propuštena doza

Kada se propusti doza lijeka, Pramipeksol Pliva tablete s produljenim oslobađanjem potrebno je uzeti u roku od 12 sati od uobičajenog vremena primjene. Nakon 12 sati, propuštenu je dozu potrebno preskočiti, a sljedeću uzeti sljedeći dan prema režimu doziranja.

### Prekid liječenja

Nagli prekid liječenja dopaminergičkom terapijom može dovesti do razvoja malignog neuroleptičkog sindroma ili sindroma ustezanja od agonista dopamina. Stoga je potrebno postupno smanjivati dozu pramipeksola za 0,52 mg baze (0,75 mg soli) na dan, sve dok se ukupna dnevna doza ne snizi na 0,52 mg baze (0,75 mg soli). Nakon toga je dozu potrebno smanjivati za 0,26 mg baze (0,375 mg soli) na dan (vidjeti dio 4.4). Sindrom ustezanja od agonista dopamina može se pojaviti i tijekom postupnog smanjivanja doze pa može biti potrebno privremeno povisiti dozu prije nego što se nastavi s postupnim snižavanjem doze (vidjeti dio 4.4).

### Oštećenje funkcije bubrega

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

U bolesnika s klirensom kreatinina većim od 50 ml/min, nije potrebno smanjivati dnevnu dozu ili učestalost doziranja.

Kod bolesnika s klirensom kreatinina između 30 i 50 ml/min, liječenje je potrebno započeti Pramipeksol Pliva 0,26 mg tabletama s produljenim oslobađanjem svaki drugi dan. Potreban je oprez, a terapijski odgovor i podnošljivost potrebno je pažljivo ocijeniti prije povišenja na dnevno doziranje nakon jednog tjedna. Ako je potrebno daljnje povišenje doze, doze se trebaju povećavati u tjednim intervalima za 0,26 mg pramipeksola u obliku baze do maksimalne doze od 1,57 mg baze pramipeksola (2,25 mg soli) na dan.

Kod bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min, ne preporučuje se liječenje Pramipeksol Pliva tabletama s produljenim oslobađanjem jer nisu dostupni podaci za ovu skupinu bolesnika. Potrebno je razmotriti primjenu pramipeksol tableta.

Ako se bubrežna funkcija smanji tijekom terapije održavanja, potrebno je slijediti gore navedene preporuke.

### 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 potencijalni utjecaj insuficijencije jetre na farmakokinetiku Pramipeksol Pliva tableta nije istraživani.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Pramipeksol Pliva u djece ispod 18 godina starosti nisu ustanovljene. Nema relevantne primjene Pramipeksol Pliva tableta s produljenim oslobađanjem u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju Parkinsonove bolesti.

### Način primjene

Tablete je potrebno progutati cijele s vodom te se ne smiju žvakati, dijeliti ili drobiti. Tablete se mogu uzimati s hranom ili bez nje te ih je potrebno uzimati svaki dan, otprilike u isto vrijeme.

## **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 snižena doza u skladu s dijelom 4.2.

### Halucinacije

Halucinacije su poznata nuspojava liječenja agonistima dopamina i levodopom. Bolesnike je potrebno obavijestiti o mogućnosti pojave halucinacija (uglavnom vizualnih).

### Diskinezija

Tijekom početne titracije pramipeksolom kod uznapredovale Parkinsonove bolesti, može doći do pojave diskinezije kod bolesnika liječenih kombinacijom pramipeksola i levodope. Ako do toga dođe, dozu levodope potrebno je sniziti.

### 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 i to bez prethodnih svjesnih ili upozoravajućih znakova pospanosti. Tijekom liječenja pramipeksolom bolesnike je potrebno o tome obavijestiti te ih je potrebno upozoriti na povećan 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 se bolesnika može razmotriti sniženje doze ili prekid liječenja. Zbog mogućih dodatnih učinaka, oprez je potreban u bolesnika koji uzimaju sedative ili alkohol u kombinaciji s 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, pojačan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje koji se mogu javiti kod bolesnika liječenih dopaminskim agonistima, uključujući pramipeksol. Ako se pojave takvi simptomi, potrebno je razmisliti o sniženju doze / postupnom ukidanju lijeka.

### Manija i delirij

Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućeg razvoja manije i delirija. Bolesnici i njihovi skrbnici moraju biti svjesni mogućnosti pojave manije i delirija kod bolesnika liječenih 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. Potrebno je 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 uz nagli prekid dopaminergičke terapije (vidjeti dio 4.2).

### Sindrom ustezanja od agonista dopamina

Sindrom ustezanja od agonista dopamina (engl. *dopamine agonist withdrawal syndrome*, DAWS) bio je prijavljen uz primjenu agonista dopamina, uključujući pramipeksol (vidjeti dio 4.8). Za prekid liječenja u bolesnika s Parkinsonovom bolešću potrebno je postupno snižavati dozu pramipeksola (vidjeti dio 4.2).

Ograničeni podaci upućuju na to da bolesnici s poremećajima kontrole nagona i bolesnici koji primaju visoku dnevnu dozu i/ili visoke kumulativne doze agonista dopamina mogu imati veći rizik od razvoja sindroma ustezanja od agonista dopamina. Simptomi ustezanja mogu uključivati apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol te ne odgovaraju na levodopu. Prije postupnog sniženja doze i prekida primjene pramipeksola, bolesnike je potrebno upoznati s potencijalnim simptomima ustezanja. Bolesnike je potrebno pažljivo pratiti tijekom postupnog sniženja doze i prekida primjene. U slučaju teških i/ili ustrajnih simptoma ustezanja, može se razmotriti privremena ponovna primjena pramipeksola u najnižoj učinkovitoj dozi.

#### Ostaci u stolici

Neki su bolesnici prijavili pojavu ostataka u stolici koji bi mogli nalikovati čitavim Pramipeksol Pliva tabletama s produljenim oslobađanjem. Ukoliko bolesnici prijave takvo opažanje, liječnik treba ponovno procijeniti bolesnikov odgovor na terapiju.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Vezanje na proteine plazme

Pramipeksol se u vrlo maloj mjeri veže na proteine plazme (<20%) te se slabo biotransformira u ljudi. Stoga se ne očekuje interakcija s drugim lijekovima koji imaju utjecaj na vezanje za proteine plazme ili eliminaciju putem biotransformacije. Kako se antikolinergici uglavnom eliminiraju biotransformacijom, mogućnost pojave interakcije 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, meksiletin, zidovudin, cisplatin, kinin i prokainamid, mogu stupiti u interakciju s pramipeksolom, što može rezultirati smanjenim klirensom pramipeksola. Potrebno je razmotriti mogućnost sniženja doze pramipeksola u slučaju primjene navedenih lijekova u kombinaciji s pramipeksolom.

#### Kombinacija s levodopom

Kada se pramipeksol primjenjuje u kombinaciji s levodopom, preporučuje se sniziti dozu levodope i ne mijenjati doze ostalih antiparkinsonika dok se povisuje doza pramipeksola.

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

#### Antipsihotici

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu 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 istraživao 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. Kod ženki štakora, koncentracija radioaktivnog lijeka bila je veća u mlijeku nego u plazmi.

U nedostatku podataka za ljude, pramipeksol se ne smije primjenjivati tijekom dojenja. Međutim, ako je njegova primjena neizbježna, potrebno je prestati s dojenjem.

## Plodnost

Nisu dostupni podaci o plodnosti u ljudi. U studijama na životinjama, pramipeksol je utjecao na spolne cikluse i smanjenu plodnost ženki, kao što se i očekivalo za dopaminske agoniste. Međutim te studije nisu ukazale na izravne ili neizravne štetne učinke 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 ili somnolencije.

Bolesnike koji su tijekom liječenja lijekom Pramipeksol Pliva imali somnolenciju i/ili epizode iznenadnog usnivanja potrebno je upozoriti da ne upravljaju motornim vozilima ili obavljaju neke druge aktivnosti gdje bi njihova smanjena mogućnost reagiranja ponekad mogla ugroziti njihovu ili tuđu sigurnost te dovesti do rizika od teških ozljeda ili smrti (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 placebo kontroliranih ispitivanja, kojima su obuhvaćena 1778 bolesnika s Parkinsonovom bolešću na pramipeksolu i 1297 bolesnika na placebo, nuspojave su se često prijavljivale za obje grupe. 67% bolesnika na pramipeksolu i 54% bolesnika na placebo prijavilo je najmanje jednu nuspojavu.

Većina nuspojava obično nastane u 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).

Najčešće ( $\geq 5\%$ ) prijavljene nuspojave u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, češće kod liječenja pramipeksolom nego placebo, bile su mučnina, diskinezija, hipotenzija, omaglica, somnolencija, nesanic, konstipacija, halucinacija, 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.

<b>Organski sustav</b>	<b>Vrlo često (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Često (<math>\geq 1/100</math> i <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Manje često (<math>\geq 1/1000</math> i <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rijetko (<math>\geq 1/10\ 000</math> i <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Nepoznato</b>
Infekcije i infestacije			upala pluća		
Endokrini poremećaji			neodgovarajuće izlučivanje antidiuretskog hormona <sup>1</sup>		

Psihijatrijski poremećaji		nesanica halucinacije abnormalni snovi smetenost  bihevioralni simptomi u vidu poremećaja kontrole nagona i kompulzija	kompulzivno kupovanje patološko kockanje nemir hiperseksualnost sumanutost poremećaj libida paranoja delirij prejedanje <sup>1</sup> hiperfagija <sup>1</sup>	manija	
Poremećaji živčanog sustava	somnolencija omaglica diskinezija	glavobolja	epizode iznenadnog usnivanja amnezija hiperkinezija sinkopa		
Poremećaji oka		oštećenje vida uključujući diplopiju zamućeni vid smanjena oštrina vida			
Srčani poremećaji			zatajenje srca <sup>1</sup>		
Krvožilni poremećaji		hipotenzija			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			dispneja štucavica		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	konstipacija povraćanje			
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			preosjetljivost pruritus osip		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				spontana erekcija penisa	

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor periferni edem			sindrom ustezanja agonista dopamina uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol
Pretrage		smanjenje težine uključujući smanjeni apetit	povećanje težine		

<sup>1</sup> Ova je nuspojava primijećena u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Sa sigurnošću od 95%, kategorija učestalosti nije veća od "manje često", ali može biti niža. Precizna procjena učestalosti nije moguća, s obzirom na to da se nuspojava nije pojavila u bazi podataka kliničkog ispitivanja u 2762 bolesnika s Parkinsonovom bolešću 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).

#### Poremećaji libida

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

#### Poremećaji kontrole nagona

Patološka želja za kockanjem, pojačan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu se 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 ( $\leq 65$  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 studijama i tijekom razdoblja nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet prijavljeno je zatajenje srca kod bolesnika na pramipeksolu. U farmakoepidemiološkoj studiji, 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 djelatnika se traži 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 farmakodinamičkim profilom agonista dopamina, uključujući mučninu, povraćanje, hiperkineziju, halucinacije, agitaciju i hipotenziju. Nije poznat specifični antidot za predoziranje agonistom dopamina. Ako su prisutni simptomi stimulacije središnjeg živčanog sustava, može biti indicirana primjena neuroleptika. Zbrinjavanje predoziranja može zahtijevati opće mjere, zajedno s lavažom želuca, primjenom intravenskih tekućina, aktivnog ugljena i praćenjem putem 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 pokazala su da pramipeksol inhibira sintezu dopamina, njegovo oslobađanje i pretvorbu.

#### Farmakodinamički učinci

U zdravih je dobrovoljaca primijećeno smanjenje razine prolaktina ovisno o dozi. U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, u kojem 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) na dan, 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 uključila su oko 1800 bolesnika sa stadijem I-V po Hoehn i Yahru liječenih pramipeksolom. Njih oko 1000 bili su u uznapredovalim stadijima bolesti, istovremeno su dobivali terapiju levodopom te su imali motoričke komplikacije.

U ranoj i uznapredovaloj 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 2 godine, početno liječenje pramipeksolom značajno je odgodilo pojavu motoričkih komplikacija te smanjilo njihovu pojavnost u usporedbi s početnim liječenjem primjenom levodope. Ogdoda pojave motoričkih komplikacija uslijed primjene pramipeksola mora se izbalansirati s većim poboljšanjem motoričke funkcije u primjeni 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, nije bilo značajnih razlika. O svemu navedenom potrebno je voditi računa kada se započinje liječenje pramipeksolom u bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

Sigurnost i djelotvornost pramipeksol tableta s produljenim oslobađanjem u liječenju Parkinsonove bolesti ocjenjivane su u multinacionalnom razvojnom programu lijeka, koji se sastojao od tri randomizirana

kontrolirana ispitivanja. Dva ispitivanja provedena su na bolesnicima s ranim stadijem Parkinsonove bolesti, a jedno je ispitivanje provedeno na bolesnicima s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću.

Veća djelotvornost pramipeksol tableta s produljenim oslobađanjem u odnosu na placebo pokazana je nakon 18 tjedana liječenja i u primarnim (rezultat prema UPDRS - dijelovima II+III) i ključnim sekundarnim (stopa odgovora prema CGI-I i PGI-I) mjerama ishoda za djelotvornost u dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju koje je uključivalo ukupno 539 bolesnika s ranim stadijem Parkinsonove bolesti. Održavanje učinka pokazano je na bolesnicima liječenima 33 tjedna. Pramipeksol tablete s produljenim oslobađanjem nisu bile inferiorne pramipeksol tabletama s trenutnim oslobađanjem, kao što je ocijenjeno nakon 33 tjedna prema rezultatu UPDRS - dijelovima II+III.

U dvostruko-slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju, koje je uključivalo ukupno 517 bolesnika s uznapredovalom Parkinsonovom bolešću, koji su bili na istovremenoj terapiji levodopom, pokazana je superiornost pramipeksol tableta s produljenim oslobađanjem u odnosu na placebo nakon 18 tjedana liječenja i za primarne (rezultat prema ljestvici UPDRS, dijelovima II+III) i ključne sekundarne („*off-time*“) mjere ishoda za učinkovitost.

Djelotvornost i podnošljivost prijelaza „preko noći“ s pramipeksol tableta na pramipeksol tablete s produljenim oslobađanjem, u jednakoj dnevnoj dozi, ocjenjivane su u dvostruko-slijepom kliničkom ispitivanju na bolesnicima u ranom stadiju Parkinsonove bolesti.

Djelotvornost je održana kod 87 od 103 bolesnika koji su prešli na pramipeksol tablete s produljenim oslobađanjem. Od ovih 87 bolesnika, 82,8% nije promijenilo dozu, 13,8% je povisilo, a 3,4% snizilo svoju dozu. Kod polovine od 16 bolesnika koji nisu udovoljili kriteriju za održavanje učinka prema rezultatu na UPDR ljestvici, dijelovima II+III, promjena u odnosu na početnu vrijednost ne smatra se klinički značajnom.

Samo je jedan bolesnik koji je prešao na pramipeksol tablete s produljenim oslobađanjem imao nuspojavu povezanu s lijekom koja je dovela do prekida terapije.

#### Pedijatrijska populacija

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

Pramipeksol se u potpunosti apsorbira nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost je veća od 90%.

U ispitivanju faze I, u kojem su ocjenjivane pramipeksol tablete s trenutnim oslobađanjem i pramipeksol tablete s produljenim oslobađanjem natešte, minimalne i maksimalne koncentracije u plazmi ( $C_{min}$ ,  $C_{max}$ ) i ekspozicija (AUC) jednakoj dnevnoj dozi pramipeksol tableta s produljenim oslobađanjem, primjenjivanih jedanput na dan i pramipeksol tableta primjenjivanih tri puta na dan, bile su jednake.

Jednokratna dnevna primjena pramipeksol tableta s produljenim oslobađanjem rjeđe izaziva fluktuacije u koncentracijama pramipeksola u plazmi tijekom 24 sata u usporedbi s trokratnom dnevnom primjenom pramipeksol tableta s trenutnim oslobađanjem.

Maksimalne koncentracije u plazmi javljaju se oko 6 sati nakon primjene pramipeksol tableta s produljenim oslobađanjem jedanput na dan. Stanje dinamičke ravnoteže izloženosti se postiže najkasnije nakon 5 dana neprekidnog doziranja.

Istovremena primjena s hranom općenito ne utječe na bioraspoloživost pramipeksola. Unos obroka s visokim udjelom masnoća potaknuo je porast vršnih koncentracija ( $C_{max}$ ) od oko 24% nakon jednokratne primjene i

oko 20% nakon višestruke primjene doze te odgodu od oko 2 sata u postizanju vršne koncentracije kod zdravih dobrovoljaca. Istovremeni unos hrane nije utjecao na ukupnu ekspoziciju (AUC). Porast vrijednosti  $C_{max}$  ne smatra se klinički značajnim. U ispitivanjima faze III, u kojima je utvrđivana sigurnost i djelotvornost pramipeksol tableta s produljenim oslobađanjem, bolesnici su bili upućeni na uzimanje lijeka iz ispitivanja, bez obzira na unos hrane.

Dok tjelesna težina nema utjecaj na AUC, pronađeno je da ima utjecaj na volumen distribucije i stoga vršne koncentracije u plazmi  $C_{max}$ . Smanjena tjelesna težina za 30 kg rezultira porastom  $C_{max}$  od 45%. Međutim, u fazi III kliničkog ispitivanja na bolesnicima s Parkinsonovom bolešću, nije pronađen klinički značajan utjecaj tjelesne težine na terapijski učinak i podnošljivost pramipeksol tableta s produljenim oslobađanjem.

Pramipeksol pokazuje linearnu kinetiku i manju varijaciju vrijednosti u plazmi među bolesnicima.

#### Distribucija

Kod ljudi se pramipeksol u manjoj mjeri veže na proteine (<20%), ali ima velik volumen distribucije (400 l). Visoke koncentracije u moždanom tkivu primijećene su kod štakora (oko 8 puta u usporedbi s plazmatskim).

#### Biotransformacija

Pramipeksol se u ljudi metabolizira u maloj količini.

#### Eliminacija

Bubrežna ekskrecija nepromijenjenog pramipeksola glavni je put eliminacije lijeka. Oko 90% doze označene radioaktivnim ugljikom  $^{14}C$  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 sve do 12 sati kod starijih osoba.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Studije toksičnosti ponavljanih 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 hipotenzivnom učinku kod majmuna.

Potencijalni učinak pramipeksola na reproduktivnu funkciju istraživao je 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, štetni učinci pramipeksola na trudnoću i mušku plodnost nisu potpuno razjašnjeni.

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

Pramipeksol se nije pokazao genotoksičnim. U ispitivanju karcinogenosti, muški štakori su razvili hiperplaziju i adenome Leydigovih stanica, što se objašnjava inhibirajućim učinkom pramipeksola na prolaktin. Ovo otkriće nema veći klinički značaj za ljude. Isto je ispitivanje također pokazalo da je u dozama od 2 mg/kg (soli) i višim, 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**

hipromeloza  
kalcijev hidrogenfosfat  
magnezijev stearat  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

## **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

## **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

OPA/aluminij/PVC-aluminijski blister: 10, 30 i 100 tableta s produljenim oslobađanjem.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

PLIVA HRVATSKA d.o.o.  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb  
Hrvatska

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Pramipeksol Pliva 0,26 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-798302800  
Pramipeksol Pliva 0,52 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-881192070  
Pramipeksol Pliva 1,05 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-753146710  
Pramipeksol Pliva 2,1 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-721339949  
Pramipeksol Pliva 3,15 mg tablete s produljenim oslobađanjem: HR-H-748226578

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

13.01.2015./03.12.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

24.10.2024.