

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

MEDOPEXOL 0,18 mg

MEDOPEXOL 0,7 mg

tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

MEDOPEXOL 0,18 mg: Jedna tableta obsahuje 0,25 mg monohydrátu pramipexoliumdichloridu, čo zodpovedá 0,18 mg bázy pramipexolu.

MEDOPEXOL 0,7 mg: Jedna tableta obsahuje 1,0 mg monohydrátu pramipexoliumdichloridu, čo zodpovedá 0,7 mg bázy pramipexolu.

#### Poznámka

Dávky pramipexolu publikované v literatúre sa vzťahujú na formu soli. Preto sa dávkovanie udáva ako pramipexolová báza aj soľ pramipexolu (v zátvorkách).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

MEDOPEXOL 0,18 mg tablety: biele bikonvexné oválne tablety s deliacou ryhou na obidvoch stranách (rozmery cca 8 mm x 4 mm) Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

MEDOPEXOL 0,7 mg tablety: biele, okrúhle, ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane (priemer cca 9 mm). Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

MEDOPEXOL je indikovaný dospelým na liečbu príznakov a symptómov idiopatickej Parkinsonovej choroby, samotný (bez levodopy) alebo v kombinácii s levodopou, t.j. počas priebehu choroby k neskorým štádiám, keď účinok levodopy slabne alebo sa stáva nepravidelný a objavujú sa výkyvy liečebného efektu (dosiahnutie hornej hranice dávky alebo striedanie stavov „on-off“).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Pre dávkovanie, ktoré nemožno dosiahnuť s liekom MEDOPEXOL, sú k dispozícii ďalšie sily iných liekov s obsahom pramipexolu.

#### **Dávkovanie**

Denná dávka sa podáva rozdelená na tri rovnaké časti trikrát denne.

#### Začiatok liečby

Dávka sa má zvyšovať postupne, každých 5 – 7 dní, s úvodnou dávkou 0,264 mg bázy (0,375 mg soli) denne. Pokiaľ pacienti netrpia žiadnymi nežiaducimi účinkami, dávka má byť titrovaná tak, aby sa dosiahlo maximálneho terapeutického účinku.

<b>Vzostupná dávkovacia schéma lieku MEDOPEXOL</b>				
Týždeň	Dávkovanie (mg pramipexolu bázy)	Celková denná dávka (mg pramipexolu bázy)	Dávkovanie (mg soli pramipexolu)	Celková denná dávka (mg soli pramipexolu )
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Ak je potrebné ďalšie zvyšovanie dennej dávky, má sa zvyšovať po 0,54 mg bázy (0,75 mg soli) v týždňových intervaloch až do maximálnej dennej dávky 3,3 mg bázy (4,5 mg soli).

Treba však poznamenať, že pri dávkach vyšších ako 1,5 mg (soli) denne, sa zvyšuje výskyt somnolencie (pozri časť 4.8).

#### Udržiavacia liečba

Jednotlivá dávka pramipexolu má byť v rozmedzí 0,264 mg bázy (0,375 mg soli) do maximálne 3,3 mg bázy (4,5 mg soli) denne. Pri zvyšovaní dávky v pivotných štúdiách sa účinnosť pozorovala pri úvodnej dennej dávke 1,1 mg bázy (1,5 mg soli). Ďalšia úprava dávkovania má byť vykonaná podľa klinickej odpovede a podľa výskytu nežiaducich účinkov. V klinických štúdiách približne 5 % pacientov bolo liečených dávkami menšími ako 1,1 mg bázy (1,5 mg soli). Pri pokročilej Parkinsonovej chorobe môžu byť denné dávky pramipexolu vyššie ako 1,1 mg bázy (1,5 mg soli) užitočné pre pacientov, kde sa plánuje znižovanie dávok levodopy. Odporúča sa, aby sa dávka levodopy znižovala tak počas zvyšovania dávky, ako aj pri udržiavacej liečbe liekom MEDOPEXOL v závislosti od reakcie jednotlivých pacientov (pozri časť 4.5).

#### Prerušenie liečby

Náhle prerušenie dopamínergnej terapie môže viesť k rozvoju neuroleptického malígneho syndrómu alebo abstinenčného syndrómu spôsobeného vysadením dopamínového agonistu. Postupne sa má znižovať dávka pramipexolu po 0,54 mg bázy (0,75 mg soli) denne do dosiahnutia dennej dávky zníženej na 0,54 mg bázy (0,75 mg soli). Potom sa dávka znižuje po 0,264 mg bázy (0,375 mg soli) denne (pozri časť 4.4). Abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu sa môže objaviť aj počas postupného znižovania dávky a pred pokračovaním v postupnom znižovaní dávky môže byť potrebné dočasné zvýšenie dávky (pozri časť 4.4).

#### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

Vylučovanie pramipexolu závisí od funkcie obličiek. Pre začiatok liečby sa navrhuje nasledujúca schéma dávkovania:

- U pacientov s klírensom kreatinínu nad 50 ml/min sa nevyžaduje zníženie dennej dávky alebo frekvencie dávkovania.
- U pacientov s hodnotami klírensu kreatinínu medzi 20 a 50 ml/min sa má úvodná denná dávka lieku MEDOPEXOL podávať rozdelená na dve dávky, začínajúc dávkou 0,088 mg bázy (0,125 mg soli) dvakrát denne (0,176 mg bázy/0,25 mg soli denne). Maximálna denná dávka 1,57 mg bázy pramipexolu (2,25 mg soli) sa nemá prekročiť.
- Pacientom s klírensom kreatinínu nižším ako 20 ml/min sa má denná dávka lieku MEDOPEXOL podávať jednorázovo v dávke začínajúcej od 0,088 mg bázy (0,125 mg soli) denne. Maximálna denná dávka 1,1 mg bázy pramipexolu (1,5 mg soli) sa nemá prekročiť.

Ak sa počas udržiavacej terapie zníži funkcia obličiek, denná dávka lieku MEDOPEXOL sa má znížiť percentuálne v rovnakom rozsahu, ako sa znížil klírens kreatinínu, t.j. ak sa klírens kreatinínu znížil o 30 %, potom sa má znížiť denná dávka lieku MEDOPEXOL o 30 %. Ak je klírens kreatinínu medzi

20 a 50 ml/min, denná dávka môže byť rozdelená na dve dávky, a ak je klírens kreatinínu nižší ako 20 ml/min, denná dávka sa podáva jednorazovo.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene

Úprava dávky u pacientov so zlyhaním pečene pravdepodobne nie je nevyhnutná, pretože približne 90 % absorbovaného liečiva sa vylučuje obličkami. Možný vplyv insuficiencie pečene na farmakokinetiku lieku MEDOPEXOL sa neskúmal.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku MEDOPEXOL sa u pediatrickej populácie do 18 rokov nesledovala. Nie je žiadne opodstatnenie pre používanie lieku MEDOPEXOL u pediatrickej populácie s Parkinsonovou chorobou.

#### Touretov syndróm

#### Pediatrická populácia

Užívanie lieku MEDOPEXOL u detí a dospievajúcich do 18 rokov sa neodporúča, keďže účinnosť a bezpečnosť sa v tejto populácii nestanovila. MEDOPEXOL sa nemá používať u detí alebo dospievajúcich s Touretovým syndrómom kvôli negatívnemu pomeru prínos - riziko pre toto ochorenie (pozri časť 5.1).

#### **Spôsob podávania**

Tablety sa užívajú perorálne, zapíjajú sa vodou, môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

#### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Pri predpisovaní lieku MEDOPEXOL pacientom s Parkinsonovou chorobou a poruchou funkcie obličiek sa odporúča znížené dávkovanie podľa časti 4.2.

#### Halucinácie

Je známe, že ako vedľajší účinok liečby agonistami dopamínu a levodopy sa vyskytujú halucinácie. Pacienti majú byť informovaní, že sa môžu objaviť (prevažne vizuálne) halucinácie (pozri časť 4.8).

#### Dyskinéza

Pri pokročilej Parkinsonovej chorobe sa pri kombinácii s levodopou môže počas úvodnej titrácie dávky lieku MEDOPEXOL objaviť dyskinéza. Ak sa objaví, dávka levodopy sa má znížiť.

#### Dystónia

U pacientov s Parkinsonovou chorobou je po začatí liečby alebo pri postupnom zvyšovaní dávky pramipexolu príležitostne hlásená axiálna dystónia vrátane antekolis, kamptokormie a pleurotonusu (Pisa syndróm). Aj keď príznakom Parkinsonovej choroby môže byť dystónia, príznaky u týchto pacientov sa zlepšili po znížení dávky pramipexolu alebo po jeho vysadení. Ak sa vyskytne dystónia, je potrebné preskúmať režim liečby dopamínernými liekmi a zvážiť úpravu dávky pramipexolu.

#### Náhle upadnutie do spánku a somnolencia

Pramipexol bol spájaný so somnolenciou a epizódami náhleho spánku, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Menej často bol zaznamenaný náhly spánok počas denných aktivít, niekedy bez toho, aby si to pacient uvedomil alebo pocítil varovné príznaky. Pacienti musia byť o tomto informovaní a má sa im odporučiť zvýšená opatrnosť pri vedení a obsluhu strojov počas liečby liekom MEDOPEXOL. Pacienti, ktorí pocítovali ospalosť a/alebo epizódy náhleho upadnutia do spánku, nesmú jazdiť autom ani obsluhovať stroje. Navyše je potrebné uvažovať o znížení dávky alebo ukončení terapie. Pretože sú možné aditívne účinky, pri podávaní iných sedatívnych liekov alebo alkoholu v kombinácii s pramipexolom je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5, 4.7 a 4.8).

### Poruchy kontroly impulzov

Pacienti majú byť pravidelne monitorovaní z dôvodu vývoja porúch kontroly impulzov. Pacienti a opatrovatelia majú byť upovedomení, že u pacientov liečených dopamínovými agonistami vrátane lieku MEDOPEXOL sa môžu vyskytnúť behaviorálne symptómy porúch kontroly impulzov zahŕňajúce patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualitu, chorobné mňanie alebo nakupovanie, nenásytne jadenie a chorobné jadenie. Ak sa vyvinú takéto symptómy, má sa zvážiť zníženie dávky/postupné vysadenie lieku.

### Mánia a delírium

Pacienti majú byť pravidelne sledovaní pre príznaky mánie a delíria. Pacienti a ošetrovatelia majú byť upozornení na možný výskyt mánie a delíria u pacientov liečených pramipexolom. Ak sa vyvinú tieto príznaky, má sa zvážiť zníženie dávky/postupné prerušenie liečby.

### Pacienti s psychotickými poruchami

Pacienti s psychotickými poruchami majú byť liečení agonistami dopamínu len vtedy, ak očakávaný prínos prevyšuje riziko. Je nutné vyvarovať sa súbežného podávania pramipexolu a antipsychotických liekov (pozri časť 4.5).

### Oftalmologické kontroly

Odporúčajú sa oftalmologické kontroly v pravidelných intervaloch alebo v prípade výskytu porúch zraku.

### Závažné kardiovaskulárne ochorenia

V prípade závažného kardiovaskulárneho ochorenia je potrebná opatrnosť. Odporúča sa sledovať krvný tlak, najmä na začiatku liečby, vzhľadom na všeobecné riziko posturálnej hypotenzie spojenej s dopamínergnou liečbou.

### Neuroleptický malígny syndróm

Pri náhlom prerušení dopamínergnej terapie boli hlásené symptómy pripomínajúce neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.2)

### Abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu (DAWS)

DAWS bol hlásený s dopamínovými agonistami vrátane pramipexolu (pozri časť 4.8). Pri ukončení liečby u pacientov s Parkinsonovou chorobou sa majú dávky pramipexolu znižovať postupne (pozri časť 4.2). Obmedzené údaje naznačujú, že u pacientov s poruchami kontroly impulzov a pacientov, ktorí dostávajú vysoké denné dávky a/alebo vysoké kumulatívne dávky dopamínových agonistov, môže existovať vyššie riziko rozvoja DAWS. Abstinenčné príznaky môžu zahŕňať apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť a nereagujú na levodopu. Pred postupným znižovaním dávky a ukončením liečby pramipexolom majú byť pacienti informovaní o možných abstinenčných príznakoch. Počas postupného znižovania dávky a ukončovania liečby je potrebné pacientov dôkladne sledovať. V prípade závažných a/alebo pretrvávajúcich abstinenčných príznakov sa môže zvážiť dočasné opätovné podávanie pramipexolu v najnižšej účinnej dávke.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Väzba na plazmatické bielkoviny

U ľudí je pozorovaná malá biotransformácia a veľmi nízka (<20 %) väzba pramipexolu na plazmatické bielkoviny. Preto je interakcia s inými liekmi pôsobiacimi na väzbu na plazmatické bielkoviny alebo na vylučovanie biotransformáciou nepravdepodobná. Pretože anticholinergiká sa vylučujú prevažne biotransformáciou, možnosť interakcie je obmedzená, hoci sa interakcia s anticholinergikami neskúmala. Neexistujú farmakokinetické interakcie so selegilínom ani levodopou.

### Inhibitory/kompetítory aktívneho renálneho vylučovania

Cimetidín znižuje renálny klírens pramipexolu približne o 34 %, pravdepodobne inhibíciou kationového vylučovacieho transportného systému renálnych tubulov. Preto lieky, ktoré sú inhibítory tohto aktívneho renálneho vylučovania alebo sa vylučujú touto cestou, ako sú cimetidín, amantadín,

mexiletín, zidovudín, cisplatina, chinín a prokainamid môžu vzájomne reagovať s pramipexolom, čo má za následok zníženie klírensu pramipexolu. Ak sa tieto lieky podávajú súbežne s liekom MEDOPEXOL, má sa zvážiť zníženie dávky pramipexolu.

#### Kombinácia s levodopou

Ak sa MEDOPEXOL podáva v kombinácii s levodopou, odporúča sa pri zvyšovaní jeho dávky zníženie dávky levodopy a dávka ďalších antiparkinsoník sa má udržiavať konštantná.

Kvôli možným vedľajším účinkom sa vyžaduje opatrnosť u pacientov užívajúcich iné sedatívne lieky alebo alkohol v kombinácii s pramipexolom (pozri časti 4.4, 4.7 a 4.8).

#### Antipsychotiká

Treba sa vyhýbať súbežnému podávaniu antipsychotík s pramipexolom (pozri časť 4.4) napr. ak je možné očakávať antagonistický účinok.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

U ľudí sa nepozoroval vplyv na priebeh gravidity a laktácie. Pramipexol nebol teratogénny u potkanov a králikov, ale bol embryotoxický u potkanov pri dávkach toxických pre gravidnú samicu (pozri časť 5.3). MEDOPEXOL sa nemá používať počas gravidity, len ak je to výslovne nevyhnutné, t.j. ak možný prínos liečby preváži možné riziko pre plod.

#### Dojčenie

Pretože liečba liekom MEDOPEXOL inhibuje vylučovanie prolaktínu u ľudí, možno očakávať aj inhibíciu laktácie. Vylučovanie lieku MEDOPEXOL do materského mlieka u žien sa neskúmalo. U potkanov bola koncentrácia rádioaktívne označeného liečiva vyššia v materskom mlieku ako v plazme. Pre chýbajúce údaje u ľudí sa MEDOPEXOL, nemá užívať počas dojčenia. Ak je však jeho užívanie nevyhnuté, dojčenie sa má prerušiť.

#### Fertilita

Neboli vykonané žiadne štúdie o vplyve na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách, pramipexol ovplyvnil estrálne cykly a znížil fertilitu samičiek, tak ako sa očakávalo u dopamínového agonistu. Avšak tieto štúdie neprekázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na samčiu fertilitu.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

MEDOPEXOL môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Môžu sa objaviť halucinácie alebo somnolencia.

Pacienti liečení liekom MEDOPEXOL, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo epizódy náhleho spánku, musia byť informovaní, že nemajú viesť vozidlo alebo sa zaoberať činnosťami, kde by im nedostatok pozornosti mohol priniesť riziko vážneho zranenia alebo smrti (napr. obsluhovanie strojov), kým nebudú vedieť zvládať rekurentné epizódy a somnolenciu (pozri aj časti 4.4, 4.5 a 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Z analýzy združených placebom kontrolovaných štúdií vyplýva, že pri porovnaní celkovo 1 923 pacientov užívajúcich pramipexol a 1 354 pacientov užívajúcich placebo boli nežiaduce účinky často hlásené u oboch skupín. 63 % pacientov užívajúcich liek pramipexol a 52 % pacientov užívajúcich placebo hlásili aspoň jeden nežiaduci účinok.

Väčšina nežiaducich reakcií zvyčajne začína na začiatku liečby a väčšina z nich má tendenciu vymiznúť aj pri pokračovaní liečby.

V jednotlivých triedach orgánových systémov sú nežiaduce účinky zoradené podľa názvu frekvencie (počet pacientov, u ktorého sa očakáva výskyt reakcie) použitím nasledujúcich kategórií:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ )

časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ )

menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ )zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ )veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ).

neznáme (z dostupných údajov).

Najčastejšie hlásené ( $\geq 5\%$ ) nežiaduce účinky u pacientov s Parkinsonovou chorobou, hlásené častejšie pri liečbe pramipexolom ako pri liečbe placebom, boli: nauzea, dyskinéza, hypotenzia, závrat, somnolencia, nespavosť, zápcha, halucinácie, bolesť hlavy a únava. Výskyt somnolencie sa zvyšuje pri dávkach vyšších ako 1,5 mg soli pramipexolu denne (pozri časť 4.2). Častejším nežiaducim účinkom v kombinácii s levodopou bola dyskinéza. Na začiatku liečby sa môže objaviť hypotenzia, hlavne ak je pramipexol titrovaný príliš rýchlo.

Tabuľka 1:

Trieda orgánových systémov	Nežiaduci účinok
<b>Infekcie a nákazy</b>	
Menej časté	pneumónia
<b>Poruchy endokrinného systému</b>	
Menej časté	neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu <sup>1</sup>
<b>Psychické poruchy</b>	
Časté	nezvyčajné sny, príznaky poruchy –kontroly impulzov a kompulzívne správanie, zmätenosť, halucinácie, nespavosť
Menej časté	nadmerné prejedanie sa <sup>1</sup> , patologické nakupovanie, preludy, hyperfágia <sup>1</sup> , hypersexualita, poruchy libida, paranoja, patologické hráčstvo, nepokoj, delírium
Zriedkavé	mánia
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Veľmi časté	závraty, dyskinéza, somnolencia
Časté	bolesť hlavy
Menej časté	amnézia, hyperkinéza, epizódy náhleho spánku, synkopa
<b>Poruchy oka</b>	
Časté	poruchy videnia vrátane dvojitého videnia, rozmazané videnie a obmedzená zraková ostrosť
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Menej časté	srdcové zlyhanie <sup>1</sup>
<b>Poruchy ciev</b>	
Časté	hypotenzia
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Nežiaduci účinok</b>
Menej časté	dyspnoe, štikútanie
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Veľmi časté	nauzea
Časté	zápcha, vracanie
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Menej časté	precitlivosť, svrbenie, vyrážka
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	
Časté	únava, periférny opuch
Neznáme	abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu zahŕňajúci apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Časté	zníženie telesnej hmotnosti vrátane zníženej chuti do jedla
Menej časté	zvýšenie telesnej hmotnosti

<sup>1</sup>Tento nežiaduci účinok sa zistil na základe skúseností po uvedení lieku na trh. S 95 % istotou nie je kategória frekvencie výskytu vyššia ako menej častá, ale môže to byť aj menej. Presné stanovenie frekvencie výskytu nie je možné, keďže nežiaduci účinok sa nevyskytol v databáze 2 762 pacientov klinickej štúdie, ktorí trpeli Parkinsonovou chorobou a boli liečení pramipexolom.

### Somnolencia

Pramipexol sa často spája so somnolenciou a v menej častých prípadoch sa spája s nadmernou somnolenciou počas dňa a s epizódami náhleho upadnutia do spánku (pozri tiež časť 4.4).

### Poruchy libida

Pramipexol sa môže menej často spájať s poruchami libida (zvýšenie alebo zníženie).

### Poruchy kontroly impulzov

U pacientov liečených dopamínovými agonistami vrátane lieku MEDOPEXOL sa môže vyskytnúť patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, chorobné míňanie alebo nakupovanie, nenásytné jedenie a chorobné jedenie (pozri časť 4.4).

V prierezovej, retrospektívnej štúdiu typu case-control zahŕňajúcej 3 090 pacientov s Parkinsonovou chorobou, 13,6 % všetkých pacientov užívajúcich dopaminergnú a nedopaminergnú liečbu malo príznaky poruchy impulzívneho správania za posledných 6 mesiacov. Pozorovali sa prejavy vrátane patologického hráčstva, chorobného nakupovania, zvýšenej chuti do jedla a kompulzívneho sexuálneho správania (hypersexualita). Možné nezávislé rizikové faktory poruchy impulzívneho správania zahŕňali dopaminergnú liečbu a vyššie dávky dopaminergnej liečby, nižší vek ( $\leq 65$  rokov), slobodný a pacientom uvedené hráčstvo v rodinnej anamnéze.

### Abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu

Pri znižovaní dávky alebo prerušení podávania dopamínových agonistov vrátane pramipexolu sa môžu vyskytnúť iné ako motorické nežiaduce účinky. Príznaky zahŕňajú apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť (pozri časť 4.4).

### Srdcové zlyhanie

V klinických štúdiách a na základe skúseností po uvedení lieku na trh u pacientov liečených pramipexolom bolo hlásené srdcové zlyhanie. Vo farmakoepidemiologickej štúdií sa užívanie pramipexolu spájalo so zvýšeným rizikom výskytu srdcového zlyhania v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali pramipexol (zistená miera rizika 1,86; 95 % CI, 1,21 – 2,85).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Nie sú žiadne klinické skúsenosti s masívnym predávkovaním. Očakávané nežiaduce účinky súvisia s farmakodynamickým profilom agonistov dopamínu, vrátane nauzey, vracania, hyperkinézie, halucinácie, agitácie a hypotenzie. Pre prípad predávkovania agonistami dopamínu nie je známe žiadne antidotum. Pokiaľ sú prítomné príznaky stimulácie centrálného nervového systému, môže byť indikované podanie neuroleptika. Zvládnutie predávkovania môže vyžadovať všeobecné podporné opatrenia spolu s lavážou žalúdka, podávaním tekutín vnútrožilne, podaním aktívneho uhlia a monitorovaním elektrokardiogramu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiparkinsoniká, agonisty dopamínu, ATC kód N04BC05

#### Mechanizmus účinku

Pramipexol je dopamínový agonista, ktorý sa viaže s veľkou selektívnosťou a špecifickosťou na dopamínové receptory podtriedy D2 z ktorých má prednostnú afinitu k D3 receptorom. Má plnú vnútornú aktivitu.

Pramipexol zmiernuje parkinsonovský motorický deficit stimuláciou dopamínových receptorov v striate. Pokusy na zvieratách ukázali, že pramipexol inhibuje syntézu dopamínu, jeho vylučovanie a premenu.

#### Farmakodynamické účinky

U zdravých dobrovoľníkov sa pozoroval od dávky závislý pokles prolaktínu. v klinickej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi, kde bol pramipexol titrovaný rýchlejšie (každé 3 dni) ako bolo odporúčané až do 3,15 mg bázy pramipexolu (4,5 mg soli) denne, sa pozorovalo zvýšenie krvného tlaku a tepovej frekvencie. Takýto účinok sa nepozoroval u pacientov v štúdií.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť pri Parkinsonovej chorobe

U pacientov užívajúcich pramipexol sa zmiernili znaky a príznaky idiopatickej Parkinsonovej choroby. Kontrolované klinické štúdie zahrňovali približne 1 800 pacientov s pramipexolom v štádiu I–IV podľa Hoehna a Yahra. Okrem nich bolo približne 1 000 pacientov v pokročilejších štádiách, ktorí užívali súčasne levodopu a trpeli motorickými komplikáciami.

Pri ranej a pokročilej Parkinsonovej chorobe bola účinnosť pramipexolu v kontrolovaných klinických štúdiách udržiavaná na rovnakej úrovni po dobu približne 6 mesiacov. v otvorených pokračovacích štúdiách trvajúcich viac ako 3 roky sa nezaznamenali znaky klesajúcej účinnosti. V kontrolovanej dvojročnej dvojito zaslepanej štúdií začiatok liečby pramipexolom v porovnaní so začatím liečby levodopou výrazne oddialil nástup motorických komplikácií a znížil ich výskyt. Toto oddialenie motorických komplikácií pri pramipexole má vyrovnať vyššie zlepšenie motorických funkcií s levodopou (merané ako stredná hodnota zmeny v UPDRS škále). Celkový výskyt halucinácií a somnolencie bol všeobecne vyšší vo fáze zvyšovania v skupine užívajúcej pramipexol. Avšak počas udržiavacej fázy sa výrazný rozdiel nezaznamenal. Tieto skutočnosti sa majú zväziť, keď sa u pacientov s Parkinsonovou chorobou začína liečba pramipexolom.



## Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre MEDOPEXOL s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospievajúcich s Parkinsonovou chorobou (pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití).

## Klinická účinnosť a bezpečnosť pri Tourettovom syndróme

Účinnosť pramipexolu (0,0625 – 0,5 mg/deň) u pediatrických pacientov s Tourettovým syndrómom vo veku 6 – 17 rokov sa hodnotila v 6-týždňovej, dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s flexibilnou dávkou lieku. Celkovo sa randomizovalo 63 pacientov (43 užívalo pramipexol, 20 placebo). Primárny cieľový výsledok bola zmena základných hodnôt celkového skóre tikov (TTS) podľa Yaleovej celkovej škály závažnosti tikov (YGTSS). Nepozoroval sa žiaden rozdiel medzi skupinou užívajúcou pramipexol a skupinou užívajúcou placebo, či už v primárnom cieľovom výsledku alebo v ktoromkoľvek sekundárnom cieľovom výsledku účinnosti lieku vrátane celkového skóre YGTSS, celkového obrazu pacienta o zlepšení stavu (PGI-I), celkového klinického obrazu o zlepšení stavu (CGI-I) alebo celkového klinického obrazu o závažnosti choroby (CGI-S). Nežiaduce udalosti, ktoré sa vyskytli aspoň u 5 % pacientov v skupine užívajúcej pramipexol a ktoré boli častejšie u pacientov užívajúcich pramipexol ako u pacientov užívajúcich placebo, boli: bolesti hlavy (27,9 %, placebo 25,0 %), ospalivosť (7,0 %, placebo 5,0 %), nauzea (18,6 %, placebo 10,0 %), vracanie (11,6 %, placebo 0,0 %), bolesť v hornej časti brucha (7,0 %, placebo 5,0 %), ortostatická hypotenzia (9,3 %, placebo 5,0 %), myalgia (9,3 %; placebo 5,0 %), poruchy spánku (7,0 %, placebo 5,0 %), dyspnoe (7,0 %, placebo 0,0 %) a infekcie horných dýchacích ciest (7,0 %; placebo 5,0 %). Ostatné významné nežiaduce udalosti u pacientov užívajúcich pramipexol, vedúce k prerušeniu podávania sledovaného lieku, bol stav zmätenosti, poruchy reči a zhoršujúci sa stav (pozri časť 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Pramipexol sa po perorálnom podaní absorbuje rýchlo a úplne. Absolútna biologická dostupnosť je vyššia ako 90 % a maximálne plazmatické koncentrácie sa objavujú po 1 až 3 hodinách. Súčasné podanie s jedlom neznižovalo množstvo absorbovaného pramipexolu, ale znižovalo rýchlosť absorpcie. Pramipexol preukazuje lineárnu kinetiku a malú variabilitu plazmatických hladín medzi jednotlivými pacientmi.

### Distribúcia

U ľudí je väzba pramipexolu na bielkoviny veľmi nízka (<20 %) a distribučný objem je rozsiahly (400 l). Vysoké koncentrácie v mozgovom tkanive sa pozorovali u potkanov (približne 8-násobok koncentrácie v plazme).

### Biotransformácia

Pramipexol sa u ľudí metabolizuje len v malom rozsahu.

### Eliminácia

Hlavnou cestou vylučovania je renálna exkrécia nezmeneného pramipexolu. Približne 90 % 14C označenej dávky sa vylúči obličkami a menej ako 2 % sa nachádzalo v stolici. Celkový klírens pramipexolu je približne 500 ml/min a renálny klírens je približne 400 ml/min. Elimináčny polčas ( $t_{1/2}$ ) kolíše od 8 hodín u mladých do 12 hodín u starších pacientov.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Štúdie toxicity po opakovanom podaní ukázali, že pramipexol má vplyv prevažne na funkcie CNS a ženského reprodukčného systému, pravdepodobne v dôsledku svojho zvýšeného farmakodynamického účinku pramipexolu.

U miniprasiat bolo zaznamenané zníženie diastolického i systolického tlaku a pokles tepovej frekvencie. Sklon k hypotenznému účinku sa zaznamenal u opíc.

Možné účinky pramipexolu na reprodukčné funkcie boli skúmané u potkanov a králikov. Pramipexol nebol teratogénny u potkanov a králikov, ale bol embryotoxický u potkanov pri dávkach toxických pre

matku. V dôsledku výberu živočíšnych druhov a obmedzenia sledovaných parametrov neboli nežiaduce účinky pramipexolu na graviditu a mužskú fertilitu plne objasnené.

U potkanov sa pozorovalo oneskorenie pohlavného vývoja (t.j. oddelenie predkožky a vaginálneho vchodu). Relevantnosť týchto zistení pre ľudí nie je známa.

Pramipexol nebol genotoxický. v štúdiu karcinogenity sa u samcov potkanov rozvinula hyperplázia Leydigových buniek a adenómy, ktoré sa vysvetľujú inhibičným účinkom pramipexolu na prolaktín. Tento nález nie je klinicky relevantný pre človeka. Rovnaká štúdia tiež preukázala, že pri dávkach pramipexolu 2 mg/kg (vo forme soli) a vyšších sa u albínskych potkanov pozorovala degenerácia sietnice. Tento posledný nález sa však nepozoroval u pigmentovaných potkanov, ako ani pri dvojročnej štúdiu karcinogenity u albínskych myši či iných sledovaných živočíšnych druhov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

manitol (E 421)

kukurličný škrob

hydroxypropylcelulóza

bezvodý koloidný oxid kremičitý

stearát horečnatý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

10 tabliet v OPA/alumínium/PVC/alumínium blistri

Škatuľka obsahuje 3 alebo 10 blistrov (30 alebo 100 tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

MEDOCHEMIE Ltd.,

1-10 Constantinoupoleos Street,

3011 Limassol, Cyprus

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

MEDOPEXOL 0,18 mg: 27/0456/09-S

MEDOPEXOL 0,7 mg: 27/0457/09-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. augusta 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. februára 2018

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2021