

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Pramipexol STADA 0,18 mg tablety  
Pramipexol STADA 0,7 mg tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

*Pramipexol STADA 0,18 mg tablety*

Jedna tableta obsahuje 0,25 mg monohydrátu pramipexolínium-dichloridu, čo zodpovedá 0,18 mg pramipexolu.

*Pramipexol STADA 0,7 mg tablety*

Jedna tableta obsahuje 1,0 mg monohydrátu pramipexolínium-dichloridu, čo zodpovedá 0,7 mg pramipexolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

*Pramipexol STADA 0,18 mg tablety*

Biela až takmer biela tableta oválneho tvaru s deliacou ryhou na oboch stranách. Tableta sa môže rozdeliť na dve rovnaké dávky.

*Pramipexol STADA 0,7 mg tablety*

Biela až takmer biela okrúhla tableta s deliacou ryhou na oboch stranách. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Pramipexol STADA je indikovaný dospelým na liečbu znakov 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“).

Pramipexol STADA je indikovaný dospelým na symptomatickú liečbu mierneho až ťažkého idiopatického syndrómu nepokojných nôh v dávkach do 0,54 mg bázy pramipexolu (0,75 mg soli) (pozri časť 4.2).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Poznámka:

Dávky pramipexolu publikované v literatúre sa vzťahujú na formu soli.

Preto sa dávkovanie udáva v dvoch názvoch ako pramipexolová báza a soľ pramipexolu (v zátvorkách).

### Parkinsonova choroba

Denná dávka sa podáva rozdelená na tri rovnaké časti.

#### *Úvodná liečba*

Dávky sa majú postupne zvyšovať od úvodnej dávky 0,264 mg bázy (0,375 mg soli) denne a potom zvyšovať každých 5 – 7 dní. Potrebná dávka sa má titrovať tak, aby došlo k maximálnemu liečebnému efektu za predpokladu, že pacienti nepocitujú netolerovateľné nežiaduce účinky.

| Vzostupná dávkovacia schéma Pramipexolu STADA |                 |                               |                 |                               |
|---|-----------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|
| Týždeň  | Dávka (mg bázy) | Celková denná dávka (mg bázy) | Dávka (mg soli) | Celková denná dávka (mg soli) |
| 1   | 3 x 0,088       | 0,264                         | 3 x 0,125       | 0,375                         |
| 2   | 3 x 0,18        | 0,54                          | 3 x 0,25        | 0,75                          |
| 3   | 3 x 0,35        | 1,1                           | 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*

Individuálna dávka pramipexolu má byť v rozmedzí od 0,264 mg bázy (0,375 mg soli) do maximálne 3,3 mg bázy (4,5 mg soli) denne.

Pri zvyšovaní dávky v úvodných štúdiách sa účinnosť pozorovala po dosiahnutí dennej dávky 1,1 mg bázy (1,5 mg soli). Ďalšia úprava dávkovania má byť založená na klinickej reakcii a na výskyte nežiaducich účinkov. V klinických štúdiách približne 5 % pacientov bolo liečených dávkami menšími než 1,1 mg bázy (1,5 mg soli). Pri pokročilej Parkinsonovej chorobe môžu byť dávky pramipexolu vyššie ako 1,1 mg bázy (1,5 mg soli) denne užitočné pre pacientov, kde sa predpokladá redukcia dávok levodopy. Odporúča sa, aby sa dávkovanie levodopy znižovalo tak počas zvyšovania dávky, ako aj pri udržiavacej liečbe pramipexolom 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 zredukovanej 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).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Vylučovanie pramipexolu závisí od funkcie obličiek. Na začiatok liečby sa navrhuje nasledovná schéma dávkovania:

U pacientov s klírensom kreatinínu nad 50 ml/min sa nevyžaduje zníženie dennej dávky ani frekvencie dávkovania.

U pacientov s hodnotami klírnsu kreatinínu medzi 20 a 50 ml/min sa má počiatočná denná dávka Pramipexolu STADA podávať rozdelená na dve časti, najprv 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 denná dávka Pramipexolu STADA má podávať jednorazovo 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 znížia funkcia obličiek, denná dávka Pramipexolu STADA sa má znížiť percentuálne v rovnakom rozsahu, ako sa znížil klírens kreatinínu, t.j. ak sa klírens kreatinínu znížil o 30 %, potom sa denná dávka Pramipexolu STADA má znížiť o 30 %. Ak je klírens kreatinínu medzi 20 a 50 ml/min, denná dávka môže byť rozdelená na dve časti, a ak je klírens kreatinínu nižší ako 20 ml/min, denná dávka sa podáva jednorazovo.

#### *Porucha 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 pramipexolu sa však neskúmalo.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť pramipexolu u detí do 18 rokov sa nesledovala. Nie je žiadne opodstatnenie pre používanie pramipexolu u detí a dospelých na indikáciu Parkinsonova choroba.

### **Syndróm nepokojných nôh**

Odporúčaná začiatková dávka Pramipexolu STADA je 0,088 mg bázy (0,125 mg soli) jedenkrát denne 2 – 3 hodiny pred spaním. Pre pacientov, ktorí vyžadujú dodatočné zmiernenie symptómov sa môže dávka zvýšiť každé 4 – 7 dní až po maximum 0,54 mg bázy (0,75 mg soli) na deň (ako je to uvedené v tabuľke nižšie). Má sa použiť najnižšia účinná dávka (pozri časť 4.4 Augmentácia syndrómu nepokojných nôh).

| Dávkovacia schéma Pramipexolu STADA |   |   |
|-------------------------------------|---|---|
| Titračný krok                       | Večerná dávka jedenkrát denne (mg bázy) | Večerná dávka jedenkrát denne (mg soli) |
| 1                                   | 0,088                                   | 0,125                                   |
| 2*                                  | 0,18                                    | 0,25                                    |
| 3*                                  | 0,35                                    | 0,50                                    |
| 4*                                  | 0,54                                    | 0,75                                    |
| *podľa potreby                      |   |   |

Odpoveď pacienta sa má zhodnotiť po 3 mesiacoch liečby a má sa prehodnotiť aj potreba v pokračovaní v liečbe. Ak sa liečba preruší na dlhšie ako niekoľko dní, má sa začať odznova podľa schválených titračných dávok uvedených vyššie.

#### *Ukončenie liečby*

Pokiaľ denná dávka na liečbu syndrómu nepokojných nôh neprekročí 0,54 mg bázy (0,75 mg soli) Pramipexolu STADA, liečba sa môže ukončiť bez postupného znižovania dávky. V 26 týždňov trvajúcom, placebom kontrolovanom skúšaní sa po náhlom ukončení liečby pozoroval návrat symptómov syndrómu nepokojných nôh (zhoršenie závažnosti symptómov v porovnaní s východiskovými hodnotami) u 10 % pacientov (14 zo 135). Tento účinok bol podobný pri všetkých dávkach.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Vylučovanie pramipexolu závisí od funkcie obličiek. U pacientov s klírensom kreatinínu nad 20 ml/min sa nevyžaduje zníženie dennej dávky.

U hemodialyzovaných pacientov alebo u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa užívanie pramipexolu neskúmalo.

### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov so zlyhaním pečene sa nevyžaduje úprava dávky, pretože približne 90 % absorbovaného liečiva sa vylučuje obličkami.

### *Pediatrická populácia*

Pramipexol sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov kvôli chýbajúcim údajom o bezpečnosti a účinnosti.

## **Tourettov syndróm**

### *Pediatrická populácia*

Užívanie pramipexolu u detí a mladistvých do 18 rokov sa neodporúča, keďže účinnosť a bezpečnosť v tejto populácii sa nestanovila. Pramipexol sa nemá používať u detí alebo mladistvých s Tourettovým syndrómom kvôli negatívnemu pomeru prínosu a rizika pre toto ochorenie (pozri časť 5.1).

## **Spôsob podávania**

Tablety sa užívajú perorálne, zapíjajú sa vodou a 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 Pramipexolu STADA pacientom s Parkinsonovou chorobou a s poškodením obličiek sa odporúča znížené dávkovanie podľa časti 4.2.

### Halucinácie

Pri liečbe dopamínovými agonistami a levodopou sú známym nežiaducim účinkom halucinácie. Pacienti majú byť informovaní, že sa môžu objaviť (prevažne vizuálne) halucinácie.

### Dyskinéza

Pri pokročilej Parkinsonovej chorobe sa pri kombinácii s levodopou počas úvodnej titrácie dávky pramipexolu môže 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 dopamínovými liekmi a zvážiť úpravu dávky pramipexolu.

### Náhly nástup spánku a somnolencie

Pramipexol bol spájaný so somnolenciou a epizódami náhleho spánku, najmä u pacientov s Parkinsonovou chorobou. Menej často bol zaznamenaný náhly spánok počas bežných 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 vozidiel a obsluhu strojov počas liečby Pramipexolom STADA. Pacienti, u ktorých sa vyskytla somnolencia a/alebo náhly spánok, sa musia zdržať vedenia vozidla alebo obsluhy strojov. Okrem toho sa môže zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby. Kvôli možným aditívnym účinkom sa má odporučiť zvýšená obozretnosť, najmä keď pacienti užívajú v kombinácii s pramipexolom ďalšie sedatívne lieky alebo alkohol (pozri časti 4.5, 4.7 a časť 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 pramipexolu sa môžu vyskytnúť behaviorálne symptómy porúch kontroly impulzov zahŕňajúce patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualitu, chorobné míňanie alebo nakupovanie, hltavé jedenie a chorobné jedenie.

Ak sa vyvinú takéto symptómy, má sa zvážiť zníženie dávky/postupné vysadenie lieku.

### Mánia a delírium

Má sa pravidelne sledovať, či sa u pacientov nevyvinie mánia a delírium. Pacienti a ošetrovatelia sa majú informovať, že u pacientov liečených pramipexolom sa môže vyskytnúť mánia a delírium. Ak sa vyvinú tieto príznaky, má sa zvážiť zníženie dávky/postupné prerušenie liečby.

### Pacienti so psychotickými poruchami

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

### Oftalmologické sledovanie

Odporúča sa oftalmologické sledovanie v pravidelných intervaloch alebo v prípade výskytu poruchy zraku.

### Závažné kardiovaskulárne ochorenia

V prípade ťažkého 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

Po náhlom ukončení dopamínergnej terapie boli hlásené príznaky naznačujúce neuroleptický malígny syndróm (pozri časť 4.2).

### Abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu (Dopamine agonist withdrawal syndrome, 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.

### Augmentácia syndrómu nepokojných nôh

Liečba syndrómu nepokojných nôh pramipexolom môže viesť k augmentácii. Augmentácia hovorí o skoršom začiatku príznakov večer (alebo aj poobede), zvýšení príznakov a rozšíreniu príznakov aj na iné končatiny.

Riziko augmentácie sa môže zvýšiť so zvyšujúcou sa dávkou. Pred liečbou majú byť pacienti informovaní, že môže dôjsť k augmentácii a majú byť poučení, aby kontaktovali svojho lekára, ak sa u nich vyskytnú príznaky augmentácie. Ak existuje podozrenie na augmentáciu, má sa zvážiť použitie najnižšej účinnej dávky alebo ukončenie liečby pramipexolom (pozri časť 4.2 a 4.8).

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Väzba na plazmatické bielkoviny

U ľudí sa pozoruje 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 anticholínergiká sa vylučujú prevažne biotransformáciou, možnosť interakcie je obmedzená, hoci sa interakcia s anticholínergikami neskúmala. Neexistujú farmakokinetické interakcie so selegilínom ani levodopou.

#### Inhibítory/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 klírnsu jedného alebo oboch liekov. Ak sa tieto lieky podávajú súbežne s Pramipexolom STADA, má sa zväziť zníženie dávky pramipexolu.

#### Kombinácia s levodopou

Ak sa Pramipexol STADA podáva v kombinácii s levodopou, odporúča sa pri zvyšovaní dávky Pramipexolu STADA zníženie dávky levodopy a dávkovanie ďalších antiparkinsoník sa má udržiavať konštantné. Pre možné aditívne účinky sa vyžaduje opatrnosť u pacientov užívajúcich iné sedatíva alebo alkohol v kombinácii s pramipexolom (pozri časti 4.4, 4.7 a 4.8).

#### Antipsychotiká

Treba sa vyhybať súbežnému podávaniu antipsychotík s pramipexolom (pozri časť 4.4), napr. ak možno 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 toxických dávkach podaných gravidnej samici (pozri časť 5.3). Pramipexol STADA sa nemá používať počas gravidity, len ak je to výslovne nevyhnutné, t.j. ak možný prínos preváži možné riziko pre plod.

#### Dojčenie

Keďže liečba pramipexolom inhibuje vylučovanie prolaktínu u ľudí, možno očakávať aj inhibíciu laktácie. Vylučovanie pramipexolu 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 Pramipexol STADA 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 samíc, tak ako sa očakávalo u dopamínového agonistu. Tieto štúdie nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky vzhľadom na samčiu fertilitu.

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

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

Môžu sa objaviť halucinácie alebo somnolencia.

Pacienti liečení Pramipexolom STADA a 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 takéto rekurentné epizódy a somnolencia neustúpia (pozri aj časti 4.4, 4.5 a 4.8).

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Z analýzy združených placebo 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 pramipexol a 52 % pacientov užívajúcich placebo hlásilo aspoň jeden nežiaduci účinok.

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

V systéme orgánovej klasifikácie sú nežiaduce účinky evidované 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).

**Parkinsonova choroba, najčastejšie nežiaduce účinky**

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

Tabuľka 1: Parkinsonova choroba

| Trieda orgánových systémov          | Veľmi časté                         | Časté   | Menej časté  | Zriedkavé | Neznáme |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---|--|-----------|---------|
| <b>Infekcie a nákazy</b>            |                                     |   | pneumónia  |           |         |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b> |                                     |   | neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu <sup>1</sup>  |           |         |
| <b>Psychické poruchy</b>            |                                     | nespavosť<br>halucinácie<br>abnormálne sny<br>zmätenosť<br>príznaky poruchy správania –<br>poruchy kontroly impulzov a<br>kompulzívne správanie | chorobné nakupovanie<br>patologické hráčstvo<br>nepokoj<br>hypersexualita<br>delúzie<br>poruchy libida<br>paranoja<br>delírium<br>nadmerné prejedanie sa <sup>1</sup><br>hyperfágia <sup>1</sup> | mánia     |         |
| <b>Poruchy nervového systému</b>    | somnolencia<br>závraty<br>dyskinéza | bolesť hlavy  | epizódy náhleho spánku<br>amnézia<br>hyperkinéza<br>synkopa  |           |         |
| <b>Poruchy oka</b>                  |                                     | poruchy videnia<br>zahŕňajúce dvojité videnie,  |  |           |         |

| Trieda orgánových systémov                             | Veľmi časté | Časté   | Menej časté                         | Zriedkavé | Neznáme  |
|--|-------------|---|-------------------------------------|-----------|--|
|  |             | rozmazané videnie, obmedzenú zrakovú ostrosť                |                                     |           |  |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>               |             |   | srdcové zlyhávanie <sup>1</sup>     |           |  |
| <b>Poruchy ciev</b>                                    |             | hypotenzia  |                                     |           |  |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b> |             |   | dyspnoe<br>čkanie                   |           |  |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>             | nauzea      | zápcha<br>vracanie  |                                     |           |  |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>               |             |   | precitlivosť<br>svrbenie<br>vyrážka |           |  |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>      |             | únava<br>periférny edém                                     |                                     |           | abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu zahŕňajúci apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenie a bolesť |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>                |             | zníženie telesnej hmotnosti vrátane zníženej chuti do jedla | 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 nižšia. Presné stanovenie frekvencie výskytu nie je možné, keďže nežiaduci účinok sa nevyskytol v databáze klinického skúšania s 2 762 pacientmi, ktorí trpeli Parkinsonovou chorobou a boli liečení pramipexolom.

#### Syndróm nepokojných nôh, najčastejšie nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené ( $\geq 5\%$ ) nežiaduce účinky lieku u pacientov so syndrómom nepokojných nôh, ktorí sa liečili pramipexolom boli nauzea, bolesť hlavy, závraty a únava. Nauzea a únava boli častejšie hlásené u žien liečených pramipexolom (20,8 % a 10,5 %, v tomto poradí) v porovnaní s mužmi (6,7 % a 7,3 %, v tomto poradí).

Tabuľka 2: Syndróm nepokojných nôh

| Trieda orgánových systémov | Veľmi časté | Časté | Menej časté | Neznáme |
|----------------------------|-------------|-------|-------------|---------|
|----------------------------|-------------|-------|-------------|---------|

|   |                                      |                                   |  |   |
|---|--------------------------------------|-----------------------------------|--|---|
| <b><i>Infekcie a nákazy</i></b>                               |                                      |                                   | Pneumónia <sup>1</sup>   |   |
| <b><i>Poruchy endokrinného systému</i></b>                    |                                      |                                   | neprimerané vylučovanie antidiuretického hormónu <sup>1</sup>  |   |
| <b><i>Psychické poruchy</i></b>                               |                                      | nespavosť<br>abnormálne sny       | nepokoj<br>zmätenosť<br>halucinácie<br>poruchy libida<br>delúzie <sup>1</sup><br>hyperfágia <sup>1</sup><br>paranoja <sup>1</sup><br>mánia <sup>1</sup><br>delírium <sup>1</sup><br>príznaky poruchy správania – poruchy kontroly impulzov a kompulzívne správanie <sup>1</sup> (ako je: chorobné nakupovanie, patologické hráčstvo, hypersexualita, nadmerné prejedanie sa) |   |
| <b><i>Poruchy nervového systému</i></b>                       | augmentácia syndrómu nepokojných nôh | bolesť hlavy<br>závraty<br>somnia | epizódy náhleho spánku<br>synkopa<br>dyskinéza<br>amnézia <sup>1</sup><br>hyperkinéza <sup>1</sup>   |   |
| <b><i>Poruchy oka</i></b>                                     |                                      |                                   | poruchy videnia zahŕňajúce obmedzenú zrakovú ostrosť, dvojité videnie, rozmazané videnie   |   |
| <b><i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i></b>               |                                      |                                   | srdcové zlyhávanie <sup>1</sup>  |   |
| <b><i>Poruchy ciev</i></b>                                    |                                      |                                   | hypotenzia   |   |
| <b><i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i></b> |                                      |                                   | dyspnoe<br>čkanie  |   |
| <b><i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i></b>             | nauzea                               | zápcha<br>vracanie                |  |   |
| <b><i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i></b>               |                                      |                                   | precitlivosť<br>svrbenie<br>vyrážka  |   |
| <b><i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i></b>      |                                      | únavy                             | periférny edém   | abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu |

|   |  |  |  |   |
|---|--|--|--|---|
|   |  |  |  | zahŕňajúci apatiu, úzkosť, depresiu, únavu, potenú a bolesť |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b> |  |  | zníženie telesnej hmotnosti vrátane zníženej chuti do jedla<br>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 nižšia. Presné stanovenie frekvencie výskytu nie je možné, keďže sa nežiaduci účinok nevyskytol v databáze klinického skúšania s 1 395 pacientmi, ktorí trpeli syndrómom nepokojných nôh a boli liečení pramipexolom.

### Opis vybraných nežiaducich reakcií

#### Somnolencia

Pramipexol sa často spája so somnolenciou a v menej častých prípadoch sa spája s nadmernou somnolenciou počas dňa a s epizódami náhleho nutkania na spanie (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 pramipexolu sa môže vyskytnúť patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, chorobné míňanie alebo nakupovanie, hltavé jedenie a chorobné jedenie (pozri časť 4.4).

V prierezovej retrospektívnej štúdiu typu case-control, ktorá zahŕňala 3 090 pacientov s Parkinsonovou chorobou, 13,6 % všetkých pacientov, ktorí dostávali dopamínernú a non-dopamínernú liečbu malo za posledných 6 mesiacov príznaky impulzívneho správania. Sledované prejavy zahŕňajú patologické hráčstvo, patologické nakupovanie, zvýšená chuť do jedla a kompulzívne sexuálne správanie (hypersexualitu). Možné nezávislé rizikové faktory impulzívneho správania zahŕňali dopamínernú liečbu a vyššie dávky dopamínergnej liečby, nižší vek ( $\leq 65$  rokov), slobodný stav a pacientom uvedené hráčstvo v rodinnej anamnéze.

#### Abstinenčný syndróm spôsobený vysadením dopamínového agonistu

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

#### Srdcové zlyhávanie

V klinických štúdiách a na základe skúseností po uvedení lieku na trh u pacientov liečených pramipexolom bolo hlásené srdcové zlyhanie. Vo farmakoepidemiologickej štúdiu 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**

So závažným predávkovaním nie sú klinické skúsenosti. Očakávané nežiaduce účinky môžu byť tie, ktoré súvisia s farmakodynamickým profilom dopamínových agonistov vrátane nauzey, vracania, hyperkinézy, halucinácií, nepokoja a hypotenzie.

Nie je určené antidotum na predávkovanie dopamínovými agonistami. Ak sa vyskytnú príznaky stimulácie centrálného nervového systému, môže byť indikované podanie neuroleptík. Zvládnutie predávkovania môže vyžadovať všeobecné podporné prostriedky zahŕňajúce výplach žalúdka, intravenózne podávanie tekutín podávanie aktivovaného uhlia a monitorovanie EKG.

## **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 a má prednostnú afinitu k D3 receptorom. Má plnú vnútornú aktivitu.

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

Mechanizmus účinku pramipexolu pri liečbe syndrómu nepokojných nôh nie je známy. Neurofarmakologické dôkazy naznačujú zapojenie sa primárneho dopamínergného systému.

#### Farmakodynamické účinky

U zdravých dobrovoľníkov sa sledovalo zníženie sekrécie prolaktínu v závislosti od dávky. V klinickej štúdií so zdravými dobrovoľníkmi, kde boli tablety pramipexolu s predĺženým uvoľňovaním titrované 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 pramipexol zmiernil znaky a príznaky idiopatickej Parkinsonovej choroby. Placebom kontrolované klinické štúdie zahŕňali približne 1 800 pacientov liečených pramipexolom v štádiu I – V podľa Hoehna a Yahra. Okrem nich bolo približne 1 000 pacientov v pokročilejších štádiách, ktorí súčasne užívali levodopu a mali motorické komplikácie.

Pri ranej a pokročilej Parkinsonovej chorobe bola účinnosť pramipexolu v kontrolovaných klinických štúdiách udržiavaná na rovnakej úrovni počas približne 6 mesiacov. V otvorených pokračujúcich štúdiách trvajúcich viac ako 3 roky sa nezaznamenali znaky klesajúcej účinnosti.

V kontrolovanej dvojročnej dvojito zaslepenej 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 väčšie zlepšenie motorických funkcií s levodopou (merané ako stredná hodnota zmeny v UPDRS škále). Celkový výskyt halucinácií a somnolencie bol všeobecne vyšší vo fáze zvyšovania dávky 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 pramipexol s ohľadom na všetky vekové podskupiny detí a dospelých s Parkinsonovou chorobou (pozri časť 4.2 pre informáciu o pediatrickom použití).

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť pri syndróme nepokojných nôh

Účinnosť pramipexolu bola hodnotená v štyroch placebom kontrolovaných klinických skúšaníach s približne 1 000 pacientmi so stredne ťažkým až veľmi závažným idiopatickým syndrómom nepokojných nôh.

Priemerná zmena oproti východiskovej hodnote v Hodnotiacej škále syndrómu nepokojných nôh (Restless Legs Syndrome Rating Scale, IRLS) a škále celkového klinického obrazu o zlepšení stavu (Clinical Global Impression-Improvement, CGI-I) boli výslednými parametrami primárnej účinnosti. Pre obidva primárne koncové ukazovatele boli pozorované štatisticky významné rozdiely pre skupinu užívajúcu pramipexol v dávkach 0,25 mg, 0,5 mg a 0,75 mg soli pramipexolu v porovnaní s placebom. Po 12 týždňoch liečby sa východisková hodnota v IRLS zlepšila z 23,5 na 14,1 bodov pre placebo a z 23,4 na 9,4 bodov pre pramipexol (kombinácia dávok). Dosiahnutý priemerný rozdiel bol -4,3 bodov (CI 95 % -6,4; -2,1 bodov, p-hodnota <0,0001). Miera odpovedajúcich na liečbu hodnotená škálou CGI-I (zlepšenie, veľmi významné zlepšenie) bola 51,2 % v skupine užívajúcej placebo a 72,0 % v skupine užívajúcej pramipexol (rozdiel 20 % CI 95 %: 8,1%; 31,8 %, p≤0,0005). Účinnosť bola pozorovaná pri dávke 0,088 mg bázy (0,125 mg soli) denne po prvom týždni liečby.

V placebom kontrolovaných polysomnografických štúdiách v priebehu 3 týždňov pramipexol významne redukoval počet periodickej činnosti končatín počas spánku.

Dlhodobejšia účinnosť sa hodnotila v placebom kontrolovanom klinickom skúšaní. Po 26 týždňoch liečby sa upravili priemerné hodnoty celkového IRLS skóre, ktoré sa znížili o 13,7 bodu v skupine užívajúcej pramipexol a o 11,1 bodu v skupine užívajúcej placebo, pri štatisticky významnom (p=0,008) priemernom liečebnom rozdieli o -2,6. Miera odpovedajúcich na liečbu hodnotená škálou CGI-I (významné zlepšenie, veľmi významné zlepšenie) bola 50,3 % (80/159) v skupine užívajúcej placebo a 68,5 % (111/162) v skupine užívajúcej pramipexol, (p=0,001), čo zodpovedá počtu 6 pacientov potrebných na liečbu (95 % CI: 3,5; 13,4).

#### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s pramipexolom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie so syndrómom nepokojných nôh (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

#### Klinická štúdia u pacientov s Tourettovým syndrómom

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 zaslepanej, randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií s flexibilnou dávkou lieku. Celkovo sa randomizovalo 63 pacientov (43 užívalo pramipexol, 20 placebo). Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena oproti východiskovým hodnotám celkového skóre tikov (Total Tic Score, TTS) podľa Yaleovej celkovej škály závažnosti tikov (Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS). Nepozoroval sa žiaden rozdiel medzi skupinou užívajúcou pramipexol a skupinou užívajúcou placebo, či už v primárnom koncovom ukazovateli, alebo v ktoromkoľvek sekundárnom koncovom ukazovateli účinnosti lieku vrátane celkového skóre YGTSS, celkového obrazu pacienta o zlepšení stavu (Patient Global Impression of Improvement, CGI-I), celkového klinického obrazu o zlepšení stavu (CGI-I) alebo celkového klinického obrazu o závažnosti choroby (Clinical Global Impressions of Severity of Illness, 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 %), ospalosť (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 vykazuje 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 % <sup>14</sup>C 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. Eliminačný polčas (t<sub>1/2</sub>) sa pohybuje od 8 hodín u mladých do 12 hodín u starších pacientov.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

U potkanov a králikov boli zistené možné účinky pramipexolu na reprodukčnú funkciu. 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 štúdií karcinogenity sa u samcov potkanov vyvinula 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 štúdií karcinogenity u albínskych myší či iných sledovaných živočíšnych druhov.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

betacyklodextrín  
kukuričný škrob  
povidón 30  
mikrokryštalická celulóza  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
stearát horečnatý

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné

## **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

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

*OPA-ALU-PVC/ALU-blister: 10 tabliet v blistri.*

*Pramipexol STADA 0,18 mg tablety:*

Škatuľka obsahuje 1, 3, 6, 10 alebo 2x10 blistrov (10, 30, 60, 100 alebo 200 (2x100) tabliet).

*Pramipexol STADA 0,7 mg tablety:*

Škatuľka obsahuje 3, 6, 10 alebo 2x10 blistrov (30, 60, 100 alebo 200 (2x100) tabliet).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Pramipexol STADA 0,18 mg tablety: 27/0015/09-S

Pramipexol STADA 0,7 mg tablety: 27/0017/09-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. februára 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. decembra 2013

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2024