

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pramipeksol Synthron, 1,1 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 1,5 mg pramipeksolu dichlorowodoru jednowodnego co odpowiada 1,1 mg pramipeksolu.

*Uwaga:*

Dawki pramipeksolu, zgodnie z publikacjami w piśmiennictwie odnoszą się do postaci soli. Wobec tego, dawki będą podane do postaci zasady pramipeksolu i do postaci soli pramipeksolu (w nawiasach).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Wszystkie tabletki są białe i mają wytłoczony kod.

Moc (mg zasady)	Wygląd
1.1	Białe, okrągłe tabletki, z wytłoczonym napisem P9AL 1.1 i wąskim rowkiem na jednej stronie i szerokim rowkiem na drugiej stronie tabletki. Tabletki można podzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Pramipeksol jest wskazany u dorosłych w leczeniu objawów idiopatycznej choroby Parkinsona, w monoterapii (bez lewodopy) lub w skojarzeniu z lewodopą, tzn. w czasie trwania choroby, do jej późnych okresów, kiedy działanie lewodopy słabnie lub staje się nierówne i występują wahania skuteczności leczenia (wyczerpanie dawki lub efekt przełączania-zjawisko „on-off”).

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### Choroba Parkinsona

Dawkę dobową podaje się w trzech równo podzielonych dawkach.

##### Leczenie początkowe:

Dawki powinny być stopniowo zwiększane co 5 - 7 dni, od dawki początkowej 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę. Dawkowanie należy zwiększać do osiągnięcia największej skuteczności leczenia pacjentom, u których nie przewiduje się wystąpienia objawów niepożądanych przekraczających próg tolerancji.

Schemat zwiększania dawkowania preparatu pramipeksol
--

Common Technical Document  
Pramipexole dihydrochloride monohydrate 1.5 mg tablets

Tydzień	Dawka (mg zasady)	Całkowita dawka dobową (mg zasady)	Dawka (mg soli)	Całkowita dawka dobową (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

Jeśli konieczne jest dalsze zwiększenie dawki dobowej, dawka powinna być zwiększana o 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) w odstępach tygodniowych do osiągnięcia maksymalnej dawki 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę.

Należy jednak zaznaczyć, że ryzyko wystąpienia senności zwiększa się po dawkach większych niż 1,5mg/dobę (patrz punkt 4.8).

Leczenie podtrzymujące:

Dawka indywidualna pramipeksolu powinna mieścić się w przedziale od 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) do maksymalnie 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę. Podczas zwiększania dawki, w głównych badaniach, skuteczność była obserwowana począwszy od dawki dobowej 1,1mg zasady (1,5 mg soli). Dalsze dostosowywanie dawki powinno być dokonywane z uwzględnieniem odpowiedzi klinicznej i występowania działań niepożądanych. W badaniach klinicznych około 5 % pacjentów otrzymywało produkt w dawkach mniejszych niż 1,1 mg zasady (1,5 mg soli). W zaawansowanej chorobie Parkinsona, pramipeksol w dawki większe niż 1,1 mg zasady (1,5 mg soli) na dobę mogą być odpowiednie dla pacjentów, u których zamierza się zmniejszyć dawki lewodopy. Zaleca się, aby dawka lewodopy była zmniejszana w czasie zwiększania dawki oraz leczenia podtrzymującego preparatem pramipeksol, zależnie od reakcji indywidualnej pacjenta (patrz punkt 4.5).

Przerwanie leczenia:

Nagle przerwanie leczenia dopaminergicznego może doprowadzić do pojawienia się złośliwego zespołu neuroleptycznego. Dawkę pramipeksolu należy zmniejszać w tempie 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) na dobę aż do zmniejszenia dawki dobowej do 0,54 mg zasady (0,75 mg soli). Od tego momentu dawkę należy zmniejszać o 0,264 mg zasady (0,375 mg soli) na dobę (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Wydalenie pramipeksolu jest zależne od czynności nerek. Zaleca się następujący schemat dawkowania w celu rozpoczęcia leczenia:

Pacjenci z klirensiem kreatyniny większym niż 50 ml/min nie wymagają zmniejszenia dawki dobowej, ani częstotści dawkowania.

U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min, początkowa dawka dobową preparatu pramipeksol powinna być podawana w dwóch podzielonych dawkach, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) dwa razy na dobę (0,176 mg zasady/0,25 mg soli na dobę). Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,57 mg zasady pramipeksolu (2,25 mg soli).

U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 20 ml/min, dawka dobową preparatu pramipeksol powinna być podawana w pojedynczej dawce, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) na dobę. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 1,1 mg zasady pramipeksolu (1,5 mg soli).

Jeśli czynność nerek ulega pogorszeniu w czasie leczenia podtrzymującego, należy zmniejszyć dawkę dobową preparatu pramipeksol o taki sam procent, o jaki zmniejszył się klirens kreatyniny, tzn. jeśli klirens kreatyniny zmniejsza się o 30%, to należy zmniejszyć dawkę dobową preparatu pramipeksol o 30%. Dawka dobową może być podawana w dwóch dawkach podzielonych, jeśli wartość klirensu

kreatyniny wynosi pomiędzy 20 ml/min a 50 ml/min oraz w pojedynczej dawce, jeśli wartość klirensu kreatyniny jest mniejsza niż 20 ml/min.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Prawdopodobnie nie ma potrzeby dostosowywania dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby, ponieważ około 90% wchłoniętej substancji czynnej wydalana jest przez nerki. Jednakże potencjalny wpływ niewydolności wątroby na farmakokinetykę preparatu pramipeksol nie został zbadany.

#### Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosowanie preparatu Pramipeksol nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Sposób podawania**

Tabletki należy przyjmować doustnie, połykać popijając wodą, tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez niego.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentów z chorobą Parkinsona z zaburzoną czynnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki preparatu pramipeksol zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

#### Omamy

Omamy są znanym objawem, który może wystąpić podczas leczenia agonistami dopaminy i lewodopą. Pacjentów należy poinformować o możliwości wystąpienia omamów (głównie wzrokowych).

#### Dyskineza

W zaawansowanej chorobie Parkinsona, w leczeniu skojarzonym z lewodopą, mogą wystąpić dyskinezy w czasie początkowego zwiększania dawki preparatu pramipeksol. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

#### Nagle zasypianie i senność

Podczas terapii preparatem pramipeksol obserwowano senność i napady nagłego zasypiania, zwłaszcza u pacjentów z chorobą Parkinsona. Rzadko obserwowano napady nagłego zasypiania w czasie aktywności dziennej, w niektórych przypadkach nieuświadomione i bez objawów ostrzegawczych. Pacjentów należy o tym poinformować i przestrzec, aby zachowywali czujność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn w czasie leczenia preparatem pramipeksol. Pacjenci, u których wystąpiła senność i (lub) epizody nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Ponadto, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub zakończenie leczenia pramipeksolem. Ze względu na możliwe działanie addycyjne, należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem (patrz punkt 4.5, 4.7 i punkt 4.8).

#### Zaburzenia kontroli impulsów

Należy regularnie monitorować pacjentów czy nie rozwijają się u nich zaburzenia kontroli impulsów. Należy ostrzec pacjentów i opiekunów, że u pacjentów otrzymujących agonistów dopaminy, w tym

Common Technical Document  
Pramipexole dihydrochloride monohydrate 1.5 mg tablets

---

pramipeksol, mogą wystąpić zmiany zachowania polegające na zaburzeniach kontroli impulsów, w tym patologiczne uzależnienie od hazardu, zwiększone libido, nadmierny popęd płciowy, przymus wydawania pieniędzy lub kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt i jedzenie kompulsywne.

Należy wziąć pod uwagę zmniejszenie dawki lub stopniowe zakończenie stosowania.

#### Pacjenci z zaburzeniami psychotycznymi

Pacjenci z zaburzeniami psychotycznymi mogą być leczeni agonistami dopaminy wyłącznie, jeśli potencjalne korzyści przewyższają ryzyko. Należy unikać jednoczesnego podawania leków przeciwpsychotycznych z pramipeksolem (patrz punkt 4.5).

#### Kontrola okulistyczna

Zalecana jest regularna kontrola okulistyczna lub jeśli występują zaburzenia widzenia.

#### Ciężkie choroby układu krążenia

W przypadku ciężkiej choroby sercowo-naczyniowej należy zachować ostrożność. Zaleca się kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi, szczególnie na początku leczenia, ze względu na związane z leczeniem dopaminergicznym ryzyko występowania hipotonii ortostatycznej.

#### Złośliwy zespół neuroleptyczny

Informowano o objawach wskazujących na złośliwy zespół neuroleptyczny w przypadku nagłego przerwania leczenia dopaminergicznego (patrz punkt 4.2).

### **4.5 Interakcje z innymi lekami oraz inne rodzaje interakcji**

#### Wiązanie z białkami osocza

Pramipeksol u ludzi w bardzo małym stopniu wiąże się z białkami osocza krwi (< 20 %), oraz w niewielkim stopniu ulega biotransformacji. Dlatego też, wystąpienie interakcji z innymi lekami wpływającymi na wiązanie z białkami osocza lub eliminowanymi na drodze biotransformacji jest mało prawdopodobne. Ponieważ preparaty przeciwcholinergiczne są eliminowane głównie na drodze biotransformacji, możliwość wystąpienia interakcji jest ograniczona, aczkolwiek interakcje z preparatami przeciwcholinergicznymi nie były badane. Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych z selegiliną i lewodopą.

#### Leki hamujące i (lub) konkurencyjne w aktywnej eliminacji nerkowej

Cymetydyna zmniejsza klirens nerkowy pramipeksolu o około 34%, prawdopodobnie poprzez hamowanie wydzielniczego systemu transportu kationów w kanalikach nerkowych. W związku z tym, preparaty, które są inhibitorami tej aktywnej drogi wydalania nerkowego lub są wydalane tą drogą, takie jak cymetydyna, amantadyna, meksyletyna, zydowudyna, cisplatyna, chinina i prokainamid, mogą wzajemnie oddziaływać z pramipeksolem, powodując zmniejszenie klirensu jednego lub obu leków. Należy rozważyć zmniejszenie dawki pramipeksolu w przypadku, gdy podawany jest jednocześnie z tymi lekami.

#### Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania preparatu pramipeksol w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych preparatów przeciw parkinsonizmowi były utrzymywane na stałym poziomie, z jednoczesnym zwiększaniem dawki preparatu pramipeksol .

Ze względu na możliwe działanie addycyjne należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy przyjmują inne leki o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem (patrz punkt 4.4, 4.7 oraz 4.8).

#### Leki przeciwpsychotyczne

Należy unikać jednoczesnego podawania preparatów przeciwpsychotycznych z pramipeksolem (patrz punkt 4.4), np. jeśli spodziewane jest działanie antagonistyczne.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciąża i laktacja**

##### Ciąża

Wpływ na ciążę i laktację u człowieka nie był badany. Pramipeksol nie wykazywał działania teratogennego u szczurów i królików, działał jednak embriotoksycznie u szczurów w dawkach toksycznych dla matek (patrz punkt 5.3). Preparatu pramipeksol nie należy stosować w okresie ciąży o ile nie jest zdecydowanie konieczny, tzn. jeśli potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

##### Karmienie piersią

Ponieważ leczenie preparatem pramipeksol hamuje wydzielanie prolaktyny u kobiet, można spodziewać się zahamowania laktacji.

Nie badano czy preparat pramipeksol jest wydzielany z mlekiem kobiecym. U szczurów po podaniu substancji czynnej znakowanej izotopem, radioaktywność była większa w mleku niż w osoczu. Ze względu na brak danych dotyczących ludzi, preparatu pramipeksol nie należy stosować w okresie karmienia piersią. W przypadku jeżeli jego stosowanie jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

##### Płodność

Nie przeprowadzono badań określających wpływ na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach, pramipeksol wpływał na fazę cyklu płciowego i zmniejszał płodność samic zgodnie z oczekiwaniem dla leku z grupy agonistów dopaminy. Badania te nie wykazały jednak pośredniego lub bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność u samców.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Pramipeksol może w znacznym stopniu wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

Mogą wystąpić omamy oraz senność.

Pacjenci leczeni preparatem pramipeksol, u których stwierdzono występowanie senności i (lub) przypadków nagłego zasypiania, muszą powstrzymać się od prowadzenia pojazdów i wykonywania czynności, w których stan zmniejszonej uwagi może narazić ich lub inne osoby na ryzyko obrażeń lub śmierci (np. podczas obsługiwanie maszyn), dopóki takie nawracające napady i senność nie ustąpią (patrz również punkt 4.4, 4.5 i 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Oczekiwane działania niepożądane

W przypadku stosowania pramipeksolu oczekiwane są następujące działania niepożądane: koszmary senne, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepohamowany apetyt, kompulsywne zakupy, zwiększone libido oraz patologiczne uzależnienie od hazardu; niewydolność serca, stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskineza, duszność, zmęczenie, halucynacje, ból głowy, czkawka, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, zapalenie płuc, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości; niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty,

Common Technical Document  
Pramipexole dihydrochloride monohydrate 1.5 mg tablets

zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu, zwiększenie masy ciała.

Na podstawie analizy zebranych danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, obejmujących łącznie 1923 pacjentów otrzymujących pramipeksol i 1354 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane na lek zgłaszano często w obu grupach. Wśród pacjentów otrzymujących pramipeksol i placebo co najmniej jedno działanie niepożądane związane z lekiem zgłaszało odpowiednio 63% i 52% pacjentów.

W tabelach 1 i 2 przedstawiono częstość reakcji niepożądanych z kontrolowanych placebo badań klinicznych. Reakcje niepożądane przedstawione w tych tabelach wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeksolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, lub w przypadku, gdy zdarzenie to uznane zostało za klinicznie istotne. Większość częstych reakcji niepożądanych była łagodna lub umiarkowana, zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała nawet, gdy kontynuowano leczenie.

W ramach klasyfikacji układów narządowych, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), według poniższej skali: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1,000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10,000$  do  $< 1/1,000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10,000$ ).

Choroba Parkinsona, najczęściej występujące działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi ( $\geq 5\%$ ) działaniami niepożądanymi leku u pacjentów z chorobą Parkinsona, występującymi częściej w grupie otrzymującej pramipeksol niż w grupie otrzymującej placebo, były: nudności, dyskinezy, niedociśnienie, zawroty głowy, senność, bezsenność, zaparcia, omamy, ból głowy i zmęczenie. Senność występuje częściej w przypadku dawek przekraczających 1,5 mg/dobę (patrz punkt 4.2). Częściej występującymi działaniami niepożądanymi leku w przypadku skojarzonego podawania z lewodopą były dyskinezy. Na początku leczenia, zwłaszcza w przypadku zbyt szybkiego zwiększania dawki, może wystąpić niedociśnienie.

Tabela 1: Choroba Parkinsona

Układ narządowy	Działanie niepożądane leku
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	zapalenie płuc
Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	nieprawidłowe wydzielanie hormonu antydiuretycznego <sup>1</sup>
Zaburzenia psychiczne	
Często	koszmary senne, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, halucynacje, bezsenność
Niezbyt często	niepohamowany apetyt <sup>1</sup> , kompulsywne zakupy, urojenia, żarłoczność <sup>1</sup> , hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczne uzależnienie od hazardu, niepokój ruchowy
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	amnezja, ból głowy
Niezbyt często	hiperkineza, napady nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, w tym podwójne widzenie, niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	niewydolność serca <sup>1</sup>
Zaburzenia naczyniowe	

Common Technical Document  
Pramipexole dihydrochloride monohydrate 1.5 mg tablets

Często	niedociśnienie
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Niezbyt często	duszność, czkawka
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała, w tym zmniejszenie apetytu
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

<sup>1</sup> Działanie niepożądane wystąpiło w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu. Można stwierdzić z 95% pewnością, że częstość występowania tego działania nie jest większa niż „Niezbyt często”, lecz może być niższa. Precyzyjne oszacowanie częstości występowania jest niemożliwe, ponieważ działanie niepożądane nie wystąpiło w bazie danych badań klinicznych obejmującej 2762 pacjentów z chorobą Parkinsona leczonych pramipeksolem.

#### Niewydolność serca

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących pramipeksol zgłaszano przypadki niewydolności serca. W badaniu farmakoepidemiologicznym wykazano, że stosowanie pramipeksolu było związane z podwyższonym ryzykiem niewydolności serca, w porównaniu do braku użycia pramipeksolu (współczynnik ryzyka 1,86; 95% CI; 1,21-2,85).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ciężkiego przedawkowania. Spodziewane zdarzenia niepożądane mogą być związane z profilem farmakodynamicznym agonisty dopaminy i obejmować nudności, wymioty, hiperkinezy, omamy, pobudzenie i niedociśnienie tętnicze. Nie ma ustalonego antidotum w przypadku przedawkowania agonisty dopaminy. Jeśli występują objawy pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego, może być wskazany środek neuroleptyczny. Postępowanie po przedawkowaniu może wymagać ogólnego leczenia objawowego włącznie z płukaniem żołądka, dożylnym podaniem płynów, podanie węgla aktywowanego i monitorowaniem elektrokardiograficznym.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwparkinsonowskie, agoniści dopaminy, kod ATC: N04BC

### Mechanizm działania

Pramipeksol jest agonistą dopaminy, wiążącym się wysoce selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D2, spośród których ma największe powinowactwo do receptorów D3 wykazując pełną istotną aktywność. Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prądkowanym. Badania na zwierzętach wykazały, że pramipeksol hamuje syntezę, uwalnianie i przemianę dopaminy.

### Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniach u ludzi (przeprowadzonych z udziałem ochotników) obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny. W badaniach klinicznych z udziałem zdrowych ochotników, u których dawki produktu Pramipeksol tabletki o przedłużonym uwalnianiu zwiększano szybciej (co 3 dni) niż zalecane do 3,15 mg zasady pramipeksolu (4,5 mg soli) na dobę, obserwowano występowanie podwyższonego ciśnienia tętniczego i tętna. Działania te nie występowały w badaniach z udziałem pacjentów.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu choroby Parkinsona

U pacjentów preparat pramipeksol łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe idiopatycznej choroby Parkinsona. Kontrolowane placebo badania kliniczne objęły około 1800 pacjentów w fazach I – IV Hoehna i Yahra leczonych pramipeksolem. Poza tym, około 1000 pacjentów, którzy byli bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i cierpiących na powikłania ruchowe.

We wczesnym i zaawansowanym stadium choroby Parkinsona, skuteczność preparatu pramipeksol w kontrolowanych badaniach klinicznych utrzymywała się przez około sześć miesięcy. W otwartych badaniach podtrzymujących, trwających przez ponad trzy lata, nie obserwowano oznak zmniejszenia skuteczności. W kontrolowanym badaniu klinicznym z podwójną ślełą próbą, trwającym 2 lata, początkowe leczenie pramipeksolem znacząco opóźniło wystąpienie powikłań ruchowych oraz zmniejszyło częstość ich występowania w porównaniu z początkowym leczeniem lewodopą. To opóźnienie wystąpienia powikłań ruchowych po zastosowaniu pramipeksolu, powinno być porównywane w stosunku do stopnia poprawy funkcji motorycznych po stosowaniu w leczeniu początkowym lewodopy (mierzonej jako średnią zmianę punktacji w skali UPDRS). Ogólnie, częstość występowania omamów i senności jest większa w fazie zwiększania dawki w grupie przyjmującej pramipeksol. Nie było jednak znaczącej różnicy w fazie podtrzymującej. Te fakty należy wziąć pod uwagę podczas rozpoczynania leczenia pramipeksolem u pacjentów z chorobą Parkinsona.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Pramipeksol we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w chorobie Parkinsona (patrz punkt 4.2, informacje o zastosowaniu u dzieci i młodzieży).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Pramipeksol jest szybko i całkowicie wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna jest większa niż 90%, a maksymalne stężenie w osoczu krwi występuje pomiędzy 1. a 3. godziną. Podawanie razem z pokarmem nie zmniejsza wchłaniania pramipeksolu, ale szybkość jego wchłaniania jest mniejsza. Pramipeksol wykazuje kinetykę liniową i niewielkie różnice osobnicze stężeń w osoczu u poszczególnych pacjentów.

### Dystrybucja



Common Technical Document  
Pramipexole dihydrochloride monohydrate 1.5 mg tablets

---

U ludzi, stopień wiązania pramipeksolu z białkami osocza jest bardzo mały (< 20%), a objętość dystrybucji jest duża (400 l). U szczurów obserwowano duże stężenie w tkance mózgowej (około ośmiokrotnie większe w porównaniu do osocza krwi).

#### Biotransformacja

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

#### Eliminacja

Nie zmieniony pramipeksol wydalany jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C<sup>14</sup> jest wydalane przez nerki, podczas gdy z kałem, mniej niż 2 %. Całkowity klirens pramipeksolu wynosi około 500 ml/min, a klirens nerkowy wynosi około 400 ml/min. Okres półtrwania (t<sub>1/2</sub>) zmienia się od 8 godzin u osób młodych do 12 godzin u osób w wieku podeszłym.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Badania toksyczności po podaniu wielokrotnym wykazały, że pramipeksol wywiera działanie czynnościowe, głównie dotyczące ośrodkowego układu nerwowego i żeńskiego układu rozrodczego, co prawdopodobnie wynika z nadmiernego działania farmakodynamicznego pramipeksolu.

Zaobserwowano obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego krwi oraz zmniejszenie częstości akcji serca u świnek miniaturowych, a u małą obniżenie ciśnienia tętniczego.

Potencjalne działanie pramipeksolu na funkcje rozrodcze zostało zbadane u szczurów i królików. Pramipeksol nie działał teratogenicznie u szczurów i królików, ale był embriotoksyczny u szczurów po zastosowaniu dawek toksycznych u matek. Ze względu na dobór gatunków zwierząt i ograniczoną liczbę badanych parametrów, szkodliwy wpływ pramipeksolu na ciążę oraz na płodność u samców nie został w pełni wyjaśniony.

Zaobserwowano opóźnienie rozwoju płciowego u szczurów, tj. opóźnienie oddzielania napletka i ukształtowania wejścia pochwy. Znaczenie tego faktu dla ludzi jest nieznane.

Pramipeksol nie wykazywał działania genotoksycznego. W badaniach rakotwórczości u samców szczurów wystąpiły gruczolaki i rozrost komórek Leydiga, co można wyjaśnić hamującym działaniem pramipeksolu na wydzielanie prolaktyny. To zjawisko nie ma klinicznego znaczenia dla ludzi. To samo badanie wykazało, że dawki pramipeksolu 2 mg/kg (soli) i większe wiązały się z degeneracją siatkówki u szczurów albinosów. Nie obserwowano tego działania u szczurów zabarwionych, ani w czasie trwającego dwa lata badania nad rakotwórczością u myszy albinosów, ani u innych badanych gatunków.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Skrobia żelowana kukurydziana  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Powidon K 29/32  
Magnezu stearynian

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

Blistry oPA/Al/PVC/Al: 2 lata Blistry PVC/PE/PVDC/Al: 18 miesięcy

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Blistry oPA/Al/PVC/Al: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.  
Blistry PVC/PE/PVDC/Al: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

oPA/Aluminium/PVC:Aluminium/ lub blistry PVC/PE/PVDC/Aluminium/ zawierające 30 lub 100 tabletek, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Synthon BV,  
Microweg 22,  
6545 CM Nijmegen  
Holandia

## **8. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:  
Data przedłużenia pozwolenia:

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**