

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pramipexole Portfarma, 0,088 mg tabletid

Pramipexole Portfarma, 0,18 mg tabletid

Pramipexole Portfarma, 0,7 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga Pramipexole Portfarma 0,088 mg tablett sisaldab 0,088 mg pramipeksooli (vastab 0,125 mg pramipeksooldivesinikkloriidmonohüdraadile).

Iga Pramipexole Portfarma 0,18 mg tablett sisaldab 0,18 mg pramipeksooli (vastab 0,25 mg pramipeksooldivesinikkloriidmonohüdraadile).

Iga Pramipexole Portfarma 0,7 mg tablett sisaldab 0,7 mg pramipeksooli (vastab 1,0 mg pramipeksooldivesinikkloriidmonohüdraadile).

INN. *Pramipexolum*

Tähelepanu:

Kirjanduses avaldatud pramipeksooli annustes on silmas peetud soola vormi.

Seega esitatakse annused nii pramipeksooli aluse kui ka pramipeksooli soola vormi kohta (sulgudes).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

0,088 mg Valged ümarad tabletid, mille ühele küljele on märgitud „0“ (null), tableti läbimõõt on 6,0 ±0,1 mm ja paksus 3,0 ±0,2 mm.

0,18 mg Valged ümarad tabletid, mille ühele küljele on märgitud „1“ (üks) ja teisel küljel on poolitusjoon, tableti läbimõõt on 6,0 ±0,1 mm ja paksus 3,0 ±0,2 mm.

0,70 mg Valged ümarad tabletid, mille ühele küljele on märgitud „3“ (kolm) ja teisel küljel on poolitusjoon, tableti läbimõõt on 6,0 ±0,1 mm ja paksus 3,0 ±0,2 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Idiopaatilise Parkinsoni tõve sümptomaatiline ravi täiskasvanutel ilma levodopata või kombinatsioonis levodopaga kogu haiguse vältel, k.a. hilisstaadiumis, kui levodopa toime väheneb või muutub ebapüsivaks ning ilmnevad ravitoime kõikumised (toime lõpu või „on-off“ fluktuatsioonid).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Parkinsoni tõbi

Ööpäevane annus võetakse võrdseteks osadeks jaotatuna kolm korda ööpäevas.

Ravi alustamine

Annust tuleb suurendada järk-järgult, manustamist alustatakse annusest 0,264 mg alust (0,375 mg soola) ööpäevas ja seejärel suurendatakse annuseid iga 5...7 päeva järel. Eeldades, et patsiendil ei esine talumatuid kõrvaltoimeid, peab annust kohandama, et saavutada maksimaalne terapeutiline toime.

PRAMIPEXOLE PORTFARMA SUURENEVA ANNUSTAMISE SKEEM				
Nädal	Annus (mg alust)	Ööpäevane koguanus (mg alust)	Annus (mg soola)	Ööpäevane koguanus (mg soola)
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

Kui osutub vajalikuks annuse edasine suurendamine, tuleb nädalaste intervallidega suurendada ööpäevast annust 0,54 mg aluse (0,75 mg soola) võrra, kuni saavutatakse maksimaalne ööpäevane annus. s.o 3,3 mg alust (4,5 mg soola) ööpäevas.

Siiski peab märkima, et somnolentsuse esinemissagedus suureneb alates annusest 1,5 mg (soola) ööpäevas (vt lõik 4.8).

Säilitusravi

Individaalne pramipeksooli annus peab jääma vahemikku 0,264 mg alust (0,375 mg soola) kuni maksimaalse annuseni 3,3 mg alust (4,5 mg soola) ööpäevas. Kolmes väga olulise tähtsusega uuringus ilmnes annuse suurendamise korral efektiivsus alates ööpäevast annusest 1,1 mg alust (1,5 mg soola). Edasine annuse kohandamine peab olema vastavuses kliinilise ravivastuse ja kõrvaltoimete esinemisega. Kliinilistes uuringutes raviti ligikaudu 5% patsientidest annusega alla 1,1 mg alust (1,5 mg soola). Kaugelearenenud Parkinsoni tõvega patsientide jaoks, kellel kavatsetakse levodopa annust vähendada, võivad kasulikuks osutada pramipeksooli ööpäevased annused üle 1,1 mg aluse (1,5 mg soola). Levodopa annuseid soovitatakse vähendada nii pramipeksooli annuse suurendamise ajal kui ka säilitusravi ajal, vastavalt patsiendi individuaalsele reaktsioonile (vt lõik 4.5).

Ravi katkestamine

Järsk dopaminergilise ravi katkestamine võib põhjustada maliigse neuroleptilise sündroomi väljakujunemist. Seetõttu peab pramipeksooli annust vähendama 0,54 mg aluse (0,75 mg soola) kaupa ööpäevas, kuni ööpäevane annus on langetatud 0,54 mg aluseni (0,75 mg soolani). Seejärel tuleb annust vähendada 0,264 mg aluse (0,375 mg soola) võrra ööpäevas (vt lõik 4.4).

Neerukahjustusega patsiendid

Pramipeksooli eritumine sõltub neerufunktsioonist. Ravi alustamiseks on soovitatud järgmist annustamisskeemi:

Nendel patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on üle 50 ml/min, ei ole ööpäevaste annuste või annustamise sageduse vähendamine vajalik.

Nendel patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on vahemikus 20...50 ml/min, tuleb pramipeksooli ööpäevane algannus jagada kaheks, alustada annusest 0,088 mg alust (0,125 mg soola) kaks korda ööpäevas (0,176 mg alust / 0,25 mg soola ööpäevas). Maksimaalset ööpäevast annust – 1,57 mg pramipeksooli alust (2,25 mg soola) ööpäevas ei tohi ületada.

Nendele patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on alla 20 ml/min, tuleb pramipeksooli ööpäevane annus manustada ühekordse annusena, alustada annusega 0,088 mg alust (0,125 mg soola) üks kord ööpäevas. Maksimaalset ööpäevast annust – 1,1 mg pramipeksooli alust (1,5 mg soola) ööpäevas ei tohi ületada.

Kui neerufunktsioon halveneb säilitusravi ajal, tuleb pramipeksooli ööpäevast annust vähendada sama suurel määral, kui oli kreatiniini kliirensi vähenemine, nt kui kreatiniini kliirens väheneb 30% võrra, tuleb ka pramipeksooli ööpäevast annust vähendada 30% võrra. Kui kreatiniini kliirens on vahemikus 20...50 ml/min, võib ravimi ööpäevase annuse manustada kahe annusena ning kui kreatiniini kliirens on alla 20 ml/min, võib ööpäevase annuse manustada üks kord ööpäevas.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksapuudulikkuse puhul ei ole annuse vähendamine tõenäoliselt vajalik, sest ligikaudu 90% imendunud toimeainest eritub neerude kaudu. Kuid võimalikku maksapuudulikkuse mõju pramipeksooli farmakokineetikale ei ole uuritud.

Lapsed

Pramipeksooli ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Pramipeksooli kasutamine pediatrilisel populatsioonil seoses Parkinsoni tõvega ei ole asjakohane.

Tourette'i sündroom

Lapsed

Pramipeksooli ei soovitata alla 18-aastastel lastel ja noorukitel kasutada, kuna ravimi efektiivsus ja ohutus ei ole sel populatsioonil tõestatud. Pramipeksooli ei tohi kasutada Tourette'i sündroomiga lastel ja noorukitel, kuna ravimil on selle häire puhul negatiivne kasu ja riski tasakaal (vt lõik 5.1).

Manustamisviis

Tablette tuleb võtta suu kaudu, neelata alla koos veega ning neid võib manustada söögiajast olenemata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neerukahjustusega Parkinsoni tõbe põdevate patsientide puhul on vajalik annuste vähendamine vastavalt lõigus 4.2 toodud juhistelet.

Hallutsinatsioonid

Dopamiini agonistide ja levodopaga ravimise kõrvaltoimena on teada hallutsinatsioonide tekkimine. Patsiente tuleb informeerida, et võivad tekkida hallutsinatsioonid (peamiselt visuaalsed).

Düskineesia

Kaugelearenenud Parkinsoni tõve puhul ja koos levodopaga kasutamisel võib pramipeksooli annuse kohandamise alguses tekkida düskineesia. Düskineesia tekkimisel tuleb vähendada levodopa annust.

Ootamatu uinumine ja unisus

Pramipeksooliga on seostatud somnolentsuse ja ootamatu uinumise episoodide, eriti Parkinsoni tõvega patsientidel. Aeg-ajalt on teatatud taolistest uinumisjuhtudest, mis on tekkinud igapäevaste toimingute ajal, mõnikord ilma eelnevate sellele viitavate sümptomiteta. Patsiendid peavad seda teadma ja neid peab hoiatama autojuhtimise või masinatega töötamise ohtlikkusest pramipeksooliga ravimise ajal. Patsiendid, kellel on esinenud somnolentsus ja/või äkilise uinumise episoodid, peavad hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest. Peale selle võib kaaluda annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Võimaliku toimete kuhjumise tõttu on soovitatav olla ettevaatlik, kui patsiendid manustavad koos pramipeksooliga teisi rahustava toimega ravimeid või tarbivad alkoholi (vt lõigud 4.5, 4.7 ja 4.8).

Impulsi kontrolli häired

Patsiente tuleb regulaarselt jälgida impulsi kontrolli häirete tekkimise suhtes. Patsiente ja nende hooldajaid tuleb teavitada sellest, et dopamiini agonistide, sh pramipeksooliga ravimisel võivad

esineda impulsi kontrolli häirete käitumuslikud sümptomid nagu patoloogiline hasartmängimine, libiido tõus, hüperseksuaalsus, kompulsiiivne rahakulutamine või ostlemine, liigsöömine ja kompulsiiivne söömine. Selliste sümptomite tekkimisel tuleb kaalutleda annuse vähendamist/aeglase vähendamisega ravi lõpetamist.

Psühhootiliste häiretega patsiendid

Psühhootiliste häiretega patsiente tohib dopamiini agonistidega ravida ainult juhul, kui ravist oodatav kasu ületab võimaliku riski. Antipsühhootiliste ravimite manustamist koos pramipeksooliga tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Oftalmoloogiline jälgimine

Regulaarsete ajavahemike järel või nägemishäirete tekkimisel on soovitatav teostada oftalmoloogilist kontrolli.

Raske kardiovaskulaarne haigus

Raske kardiovaskulaarse haiguse korral on vajalik ettevaatus. Dopaminergilise raviga seostatud posturaalse hüpotensiooni ohu tõttu on, eriti ravi alustamisel, soovitatav kontrollida vererõhku.

Maliigne neuroleptiline sündroom

Dopaminergilise ravi järsul katkestamisel on kirjeldatud maliigse neuroleptilise sündroomi sümptomite teket (vt lõik 4.2).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Seondumine plasmavalkudega

Pramipeksool seondub vereplasma valkudega väga vähesel määral (vähem kui 20% ulatuses). Inimesel on ravimi biotransformatsioon vähene. Seetõttu on plasmavalkudega seondumist või biotransformatsiooni abil elimineerumist mõjutavad koostoimed teiste ravimitega väikese tõenäosusega. Kuna antikolinergilised ained elimineeritakse peamiselt biotransformatsiooni teel, on koostoimete võimalus piiratud, ehkki koostoimeid antikolinergikumidega ei ole uuritud. Selegiliin ja levodopa ei mõjuta pramipeksooli farmakokineetikat.

Aktiivse renaalse eliminatsioonitee inhibiitorid/konkurendid

Tsimetidiin vähendab pramipeksooli renaalset kliirensit ligikaudu 34%, inhibeerides oletatavalt katioonset sekretoorset transpordisüsteemi neeru tuubulites. Seega ravimid, mis inhibeerivad seda aktiivset renaalset eliminatsiooniteed või mis ise sel teel elimineeruvad (nagu tsimetidiin, amantadiin, meksiletiin, zidovudiin, tsisplatiin, kiniin ja prokaiinamiid), võivad omada koostoimeid pramipeksooliga, mille tulemusena võib pramipeksooli kliirens väheneda. Nende ravimite samaaegsel manustamisel pramipeksooliga tuleb kaaluda pramipeksooli annuse vähendamist.

Kombinatsioon levodopaga

Pramipeksooli kasutamisel kombinatsioonis levodopaga on soovitatav levodopa annuse vähendamine ja teiste Parkinsoni tõve ravimis kasutatavate preparaatide annused hoida samad, kui pramipeksooli annust suurendatakse.

Võimaliku toimete kuhjumise tõttu on soovitatav olla ettevaatlik, kui patsiendid manustavad koos pramipeksooliga teisi rahustava toimega ravimeid või tarbivad alkoholi (vt lõigud 4.4, 4.7 ja 4.8).

Antipsühhootilised ravimid

Antipsühhootiliste ravimite koosmanustamist pramipeksooliga tuleb vältida (vt lõik 4.4), nt võib tekkida antagonistlik efekt.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Inimestel ei ole ravimi toimet rasedusele ja imetamisele uuritud. Pramipeksool ei olnud teratogeenne rottidel ega küülikutel, kuid osutus embrüotoksiliseks rottidel emasloomadele toksiliste annuste kasutamisel (vt lõik 5.3). Pramipeksooli tohib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui oodatav kasu õigustab võimaliku ohu lootele.

Imetamine

Kuna pramipeksool inhibeerib inimestel prolaktiini sekretsiooni, võib oletada rinnapiima erituse vähenemist. Pramipeksooli eritumist rinnapiima ei ole naistel uuritud. Rottidel oli toimeainega seotud radioaktiivsus emapiimas kõrgem kui vereplasmas. Inimestelt saadud andmete puudumise tõttu ei tohi pramipeksooli imetamise ajal kasutada. Kui ravimi kasutamine on vältimatu, tuleb imetamine lõpetada.

Fertiilsus

Inimese fertiilsust mõjutavate toimete kohta ei ole uuringuid läbi viidud. Nagu dopamiini agonistide puhul on oodata, mõjutas pramipeksool loomuringutes emasloomade innaaega ning vähendas fertiilsust. Siiski need uuringud ei näidanud otseseid ega kaudseid kahjulikke toimeid isasloomade fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pramipeksool võib omada tugevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Pramipeksooli võtmisel võivad tekkida hallutsinatsioonid või somnolentsus.

Patsiente, kes saavad pramipeksooli ja kellel esineb somnolentsust ja/või ootamatu uinumise episoodide, tuleb teavitada vajadusest hoiduda autojuhtimisest või muudest tegevustest, kus nõrgenenud tähelepanu võib haigele endale või teistele põhjustada tõsiseid vigastusi või surma (näiteks masinatega töötamisel), kuni taolised korduvad episoodid ja somnolentsus on möödunud (vt ka lõigud 4.4, 4.5 ja 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Võimalikud kõrvaltoimed

Pramipeksooli kasutamise ajal võib oodata järgmisi kõrvaltoimeid: ebanormaalsed unenäod, amneesia, impulsi kontrolli häirete käitumuslikud sümptomid ja sundkäitumine, nagu liigsöömine, poodlemistung, hüperseksuaalsus ja patoloogiline mängurlus; südamepuudulikkus, segasus, kõhukinnisus, delusioon, pearinglus, düskineesia, hingeldus, väsimus, hallutsinatsioonid, peavalu, luksumine, hüperkineesia, hüperfaagia, hüpotensioon, antidiureetilise hormooni liigne sekretsioon, unetus, libiido häired, iiveldus, paranoia, perifeersed tursed, kopsupõletik, sügelus, nahalööve ja muu ülitundlikkus, rahutus, unisus, ootamatu uinumine, süngoop, nägemiskahjustus (sh diploopia, hägune nägemine ja nägemisteravuse vähenemine), oksendamine, kehakaalu langus (sh söögiisu langus), kehakaalu tõus.

Analüüsi tulemused kogutud platseebokontrollitud uuringutest, mis hõlmasid kokku 1923 pramipeksool-ravi ja 1354 platseebot saanud patsienti, näitasid, et kõrvaltoimeid esines sageli mõlemas rühmas. 63%-l patsientidest pramipeksooli ja 52%-l platseebot saanud patsientidest esines vähemalt üks kõrvaltoime.

Tabelis 1 on näidatud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi Parkinsoni tõbe põdevate patsientidega. Selles tabelis esitatud ravimi kõrvaltoimete hulka on arvatud need juhtumid, mida täheldati vähemalt 0,1%-l pramipeksooli saanud patsientidest ja mida esines tunduvalt sagedamini pramipeksooli kui platseebo puhul või kui kõrvaltoimet peeti kliiniliselt oluliseks. Enamus ravimi kõrvaltoimetest olid kerged või keskmise raskusega, ilmnevad need tavaliselt ravi algusperioodil ning taanduvad enamasti ravi jätkumisel.

Kõrvaltoimed on organsüsteemide klasside kaupa loetletud esinemissageduste alusel (patsientide arv, kellel võib kõrvaltoime ilmnedada), kasutades järgmisi jaotusi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$).

Parkinsoni tõbi, kõige sagedasemad kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud ravimi kõrvaltoimeteks ($\geq 5\%$) Parkinsoni tõbe põdevatel patsientidel, mida esineb rohkem pramipeksooli kui platseebo korral, on iiveldus, düskineesia, hüpotensioon, pearinglus, unisus, unetus, kõhukinnisus, hallutsinatsioonid, peavalu ja väsimus. Unisuse esinemissagedus on suurem annuste korral, mis ületavad 1,5 mg pramipeksooli soola ööpäevas (vt lõik 4.2). Kombinatsioonis levodopaga oli sagedasemaks kõrvaltoimeks düskineesia. Ravi alguses võib esineda hüpotensioon, eriti kui pramipeksooli annust suurendatakse liiga kiiresti.

Tabel 1. Parkinsoni tõbi

Organsüsteemi klass	Ravimi kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Aeg-ajalt	kopsupõletik
Endokriinsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	antidiureetilise hormooni liigne sekretsioon ¹
Psühhiaatrilised häired	
Sage	ebanormaalsed unenäod, impulsi kontrolli häirete käitumuslikud sümptomid ja sundkäitumised; segasus, hallutsinatsioonid, unetus
Aeg-ajalt	liigsöömine ¹ , poodlemistung, delusioon, hüperfaagia ¹ , hüperseksuaalsus, libiido häired, paranoia, patoloogiline mängurlus, rahutus
Närvisüsteemi häired	
Väga sage	pearinglus, düskineesia, unisus
Sage	peavalu
Aeg-ajalt	amneesia, hüperkineesia, ootamatu uinumine, süngoop
Silma kahjustused	
Sage	nägemiskahjustus, sh diploopia, hägune nägemine ja nägemisteravuse vähenemine
Südame häired	
Aeg-ajalt	südamepuudulikkus ¹
Vaskulaarsed häired	
Sage	hüpotensioon
Respiatoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt	hingeldus, luksumine
Seedetrakti häired	
Väga sage	iiveldus
Sage	kõhukinnisus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus, sügelus, lööve
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Sage	väsimus, perifeerne turse
Uuringud	
Sage	kehakaalu langus, sh söögiisu langus
Aeg-ajalt	kehakaalu tõus

¹ Seda kõrvaltoimet on täheldatud turuletulekujärgselt. 95%-lise kindlusega ei ole esinemissageduse kategoria rohkem kui “aeg-ajalt”, kuid võib olla madalam. Täpne esinemissageduse hinnang ei ole võimalik, kuna seda kõrvaltoimet ei esinenud kliinilise uuringu andmebaasis, mis hõlmas 2762 Parkinsoni tõvega patsienti, keda raviti pramipeksooliga.

Unisus

Pramipeksooli on seostatud unisusega ning aeg-ajalt on seda seostatud liigse päevase unisuse ja järskude uinumise episoodidega (vt ka lõik 4.4).

Libiido häired

Pramipeksool-raviga võivad aeg-ajalt kaasnedagi libiido häired (suurenemine või vähenemine).

Impulsi kontrolli häired

Patsientidel, keda ravitakse dopamiini agonistide, sh pramipeksooliga võivad tekkida patoloogiline mägurlus, libiido tõus, hüperseksuaalsus, kompulsiivne rahakulutamine või ostlemine, liigsöömine ja kompulsiivne söömine (vt lõik 4.4).

Läbilõikelises retrospektiivses sõel- ja haigusjuhtude kontrolli uuringus, mis hõlmas 3090 Parkinsoni tõvega patsienti, esinesid viimase kuue kuu jooksul kõigist dopaminergilist või mittedopaminergilist ravi saanud patsientidest 13,6%-l impulsi kontrolli häire sümptomid. Need ilmsesid patoloogilise mägurluse, poodlemistungi, liigsöömise ja seksuaalse sundkäitumisena (hüperseksuaalsus). Impulsi kontrolli häirete võimalikud sõltumatud riskitegurid olid dopaminergilised ravimid ja dopaminergilise ravimi suuremad annused, noorem iga (≤ 65 aastat), vallaline perekonnaseis ja mägurlus subjektiivses perekonnaanamneesis.

Südamepuudulikkus

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on pramipeksooli kasutataval patsientidel teatatud südamepuudulikkust. Farmakoepidemioloogilises uuringus kaasnes pramipeksooli kasutamisega südamepuudulikkuse riski tõus, võrreldes pramipeksooli mittekasutanutega (tähelestatud riskisuhe 1,86; 95% CI, 1,21...2,85).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutõõtjatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.raviamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ulatusliku üleannustamise kliiniline kogemus puudub. Võimalikud kõrvaltoimed on seotud dopamiini agonistide farmakodünaamiliste omadustega ja nendeks võivad olla iiveldus, oksendamine, hüperkineesia, hallutsinatsioonid, agitatsioon ja hüpotensioon. Antidooti dopamiini agonisti üleannustamise juhaks ei ole. Kesknärvisüsteemi stimulatsiooni nähtude korral võib olla näidustatud neuroleptikumi manustamine. Üleannustamise raviks võib olla vajalik üldiste toetavate meetmete rakendamine: maoloputus, intravenoossed vedelikud, aktiivsõe manustamine ja elektrokardiograafiline monitooring.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Parkinsonismivastased ained, dopamiini agonistid
ATC-kood: N04BC05

Toimemehhanism

Pramipeksool on dopamiinireseptorite agonist, mis seondub suure selektiivsuse ja spetsiifilisusega D₂-alatiibi retseptoritega, mille hulgast on eelistatult afiinsus D₃-retseptorite suhtes, samuti on olemas täielik sisemine aktiivsus.

Stimuleerides dopamiinireseptoreid juttkehas, leevendab pramipeksool Parkinsoni tõvest tingitud motoorikahäireid. Loomkatsetes on näidatud, et pramipeksool inhibeerib dopamiini sünteesi, vabanemist ja ringkäiku.

Farmakodünaamilised toimed

Vabatahtlikel uuringualustel on täheldatud annusest sõltuvat prolaktiinitaseme vähenemist. Tervete vabatahtlikega läbiviidud kliinilises uuringus, milles pramipeksooli prolongeeritult vabastavate tablettide annused tiitriti soovitatust kiiremini (iga 3 päeva järel) kuni annuseni 3,15 mg pramipeksooli alust (4,5 mg soolana) ööpäevas, täheldati vererõhu tõusu ja südame löögisageduse kiirenemist. Sellist toimet uuringupatsientidel ei täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus Parkinsoni tõve korral

Patsiendil leevendab pramipeksool idiopaatilise Parkinsoni tõve nähte ja sümptomeid. Platseebokontrollitud kliinilised uuringud hõlmasid ligikaudu 1800 pramipeksooliga ravitud patsienti, kellel haigus oli Hoehni ja Yahri järgi I...V staadiumis. Nendest ligikaudu 1000-l oli haigus kaugelearenenud staadiumis, raviks kasutati korraga levodopat ning kaasusid motoorika tüsistused.

Varases ja kaugelearenenud Parkinsoni tõve staadiumis säilis pramipeksooli tõhusus kontrollitud kliinilises uuringus ligikaudu 6 kuud. Avatud jätku-uuringus, mis kestis enam kui 3 aastat, ei täheldatud tõhususe vähenemist. 2-aastase kestusega kontrollitud topeltpimedas kliinilises uuringus pikendas esmaravi pramipeksooliga tunduvalt perioodi motoorsete tüsistuste tekkimiseni ja vähendas nende esinemissagedust võrreldes levodopa esmaraviga. Motoorsete tüsistuste hilisem saabumine pramipeksooli tõttu tuleb seada tasakaaluks levodopast tingitud suurema motoorse funktsiooni paranemisele (mõõdetuna keskmise muutusena UPDRS-skaalal). Üldine hallutsinatsioonide ja somnolentsuse esinemissagedus oli annuse suurendamise perioodil suurem tavaliselt pramipeksoolirühmas. Ometi puudusid olulised erinevused ka säilitusravi kestel. Pramipeksooli manustamisel Parkinsoni tõvega patsientidele tuleb neid asjaolusid arvestada.

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama pramipeksooliga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta Parkinsoni tõve korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus Tourette'i sündroomi korral

6-nädalases topeltpimedas randomiseeritud platseeboga kontrollitud paindlike annustega uuringus hinnati pramipeksooli (0,0625...0,5 mg ööpäevas) efektiivsust 6...17-aastastel pediaatrilistel Tourette'i sündroomiga patsientidel. Kokku randomiseeriti 63 patsienti (43 pramipeksoolile, 20 platseebole). Primaarseks tulemusnäitajaks oli Yale'i globaalse tikkide raskusastme skaala (*Yale Global Tic Severity Scale*, YGTSS) üldise tikiskoori (*Total Tic Score*, TTS) muutus algväärtusega võrreldes. Pramipeksooli ja platseebo võrdluses ei täheldatud mingit erinevust ei primaarse tulemusnäitaja ega ühegi sekundaarse efektiivsuse tulemusnäitaja – sh YGTSS üldskoori, patsiendi üldmulje paranemise (*Patient Global Impression of Improvement*, PGI-I), kliinilise üldmulje paranemise (*Clinical Global Impression of Improvement*, CGI-I) ega haiguse raskusastme kliinilise üldmulje (*Clinical Global Impressions of Severity of Illness*, CGI-S) – osas. Kõrvaltoimeteks, mis esinesid vähemalt 5%-l patsientidest pramipeksooli grupis ning olid sagedasemad pramipeksoolravi saanud kui platseebo patsientidel, olid: peavalu (27,9%, platseebo – 25,0%), unisus (7,0%, platseebo – 5,0%), iiveldus (18,6%, platseebo – 10,0%), oksendamine (11,6%, platseebo – 0,0%), valu epigastriumis (7,0%, platseebo – 5,0%), ortostaatiline hüpotensioon (9,3%, platseebo – 5,0%), lihavalu (9,3%; platseebo 5,0%), unehäire (7,0%, platseebo – 0,0%), düspnoe (7,0%, platseebo – 0,0%) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (7,0%, platseebo – 5,0%). Muudeks märkimisväärseteks kõrvaltoimeteks, mis nõudsid pramipeksoolravi katketamist, olid segasusseisund, kõnehäire ja seisundi raskenemine (vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pramipeksool imendub pärast suukaudset manustamist kiiresti ja täielikult. Absoluutne biosaadavus on üle 90% ja maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub 1...3 tunni pärast. Toidu samaaegsel tarvitamisel väheneb imendumise kiirus, kuid imendumise määr ei muutu. Pramipeksoolil on

lineaarne farmakokineetika ja vereplasma kontsentratsioonide osas esinevad erinevate patsientide vahel väikesed erinevused.

Jaotumine

Inimestel on pramipeksooli seonduvus vereplasma valkudega väga väike (alla 20%) ja jaotusruumala suur (400 l). Rottidel on täheldatud preparaadi suuri kontsentratsioone ajus (ligikaudu 8 korda suurem kui kontsentratsioon vereplasmas).

Biotransformatsioon

Inimorganismis metaboliseerub pramipeksool vaid väikestes kogustes.

Eritumine

Pramipeksool eritub peamiselt neerude kaudu muutumatul kujul. Ligikaudu 90% ¹⁴C märgistatud ravimist eritus uriiniga ja alla 2% roojaga. Pramipeksooli totaalne kliirens on ligikaudu 500 ml/min ja renaalne kliirens ligikaudu 400 ml/min. Eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) varieerub 8 tunnist noortel kuni 12 tunnini eakatel patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvannuse toksilisuse uuringud näitasid, et pramipeksool kutsus esile funktsionaalseid toimeid, haarates põhiliselt KNS-i ja naise reproduktiivsüsteemi, mis tulenesid arvatavasti pramipeksooli liigsest farmakodünaamilisest toimest.

Minisigadel täheldati diastoolse ja süstoolse rõhu ja südame löögisageduse vähenemist ning ahvidel märgati hüpotensiivse toime tendentsi.

Pramipeksooli võimalikku toimet reproduktiivsele funktsioonile on uuritud rottidel ja küülikutel. Pramipeksool ei olnud teratogeenne rottidel ega küülikutel, kuid osutus embrüotoksiliseks rottidel emasloomale toksiliste annuste manustamisel. Loomaliikide valikust ja uuritud parameetrite piiratusest tingituna ei ole pramipeksooli ebasoodsat toimet rasedusele ega meeste viljakusele täielikult selgitatud.

Rottidel täheldati seksuaalse arengu (st eesnaha eraldumine ja tupe arenemine) hilinemist. Selle tähtsus inimesel on teadmata.

Pramipeksool ei olnud genotoksiline. Isasrottidel kantserogeensuse uuringus arenenud Leydigi rakkude hüperplaasia ja adenoomid on seletatavad pramipeksooli prolaktiini inhibeeriva toimega. See leid ei ole inimeste puhul kliiniliselt oluline. Sama uuring näitas ka, et 2 mg/kg (soola) ja suurema annuse juures pramipeksooliga tekkis võrkkesta degeneratsioon albiinorottidel. Viimast sümptomit ei leitud pigmendiga rottidel ega ka 2-aastaselt albiinohiirte kantserogeensuse uuringul ega ka mitte ühegi teise liigi uuringutel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Preželatineeritud tärklis (maisitärklis 1500)

Mannitool

Mikrokristalliline tselluloos

Povidoon (27,0...32,4)

Talk

Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (PA/ALU/PVC-alumiinium): 10 tabletti blisterriba.
1, 3 või 10 blisterriba (10, 30 või 100 tabletti) pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Portfarma ehf
Borgartuni 26
105 Reykjavik
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Pramipexole Portfarma 0,088 mg: 631709

Pramipexole Portfarma 0,18 mg: 631809

Pramipexole Portfarma 0,7 mg: 631909

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.05.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2014