

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ezaprev 0,088 mg, tabletid

Ezaprev 0,18 mg, tabletid

Ezaprev 0,7 mg, tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ezaprev 0,088 mg tabletid sisaldavad 0,088 mg pramipeksooli alust (0,125 mg pramipeksooldivesinikkloriidmonohüdraadina).

Ezaprev 0,18 mg tabletid sisaldavad 0,18 mg pramipeksooli alust (0,25 mg pramipeksooldivesinikkloriidmonohüdraadina).

Ezaprev 0,7 mg tabletid sisaldavad 0,7 mg pramipeksooli alust (1,0 mg pramipeksooldivesinikkloriidmonohüdraadina).

*Tähelepamu:*

Kirjanduses avaldatud pramipeksooli annustes on silmas peetud soola vormi.

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

INN. *Pramipexolum*

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.  
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

0,7 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.  
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

Keskmise raskusega või raskekujulise idiopaatilise rahutute jalgade sündroomi sümptomaatiline ravi täiskasvanutel annustes kuni 0,54 mg (0,75 mg soolana) (vt lõik 4.2).

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

## Annustamine

### *Parkinsoni tõbi*

Ööpäevane annus võetakse võrdseteks osadeks jaotatuna kolm korda päevas.

### Ravi alustamine

Annust tuleb suurendada järk-järgult, manustamist alustatakse annusest 0,264 mg alust (0,375 mg soola) ööpäevas ja seejärel võib annuseid iga 5...7 päeva järel suurendada. Eeldades, et patsiendil ei esine talumatuid soovimatuid toimeid, tuleb annust kohandada, et saavutada maksimaalne ravitoime.

EZAPREV 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 suurim 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 ravitõhusus 1,1 mg aluse (1,5 mg soola) ööpäevase annuse juures. 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 patsiendi individuaalse reaktsiooni alusel (vt lõik 4.5).

### Ravi katkestamine

Järsk dopaminergilise ravi katkestamine võib põhjustada maliigse neuroleptilise sündroomi väljakujunemist, mistõttu peab pramipeksooli annust vähendama järk-järgult 0,54 mg aluse (0,75 mg soola) kaupa ööpäevas, kuni ööpäevane annus on jõudnud 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).

### Neerufunktsiooni kahjustusega 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 annustamissageduse 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, mis on 1,57 mg pramipeksooli alust (vastab 2,25 mg soolale) ei tohi ületada.

Nendele patsientidele, kellel kreatiniini kliirens on alla 20 ml/min, tuleb pramipeksooli ööpäevane annus manustada ühekordselt, alustades annusega 0,088 mg alust (0,125 mg soola) ööpäevas. Maksimaalset ööpäevast annust, mis on 1,1 mg pramipeksooli alust (vastab 1,5 mg soolale) 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 päevas.

#### Maksafunktsiooni kahjustusega 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 Parkinsoni tõve raviks lastel ei ole asjakohane.

#### ***Rahutute jalgade sündroom***

Pramipeksooli soovitatav algannus on 0,088 mg alust (0,125 mg soolana) üks kord ööpäevas 2...3 tundi enne magama heitmist. Täiendavat sümptomaatilist ravi vajavatel patsientidel võib annust suurendada iga 4...7 päeva järel kuni 0,54 mg alust (0,75 mg soolana) ööpäevas (nagu näidatud alljärgnevas tabelis).

EZAPREV'I ANNUSTAMISSKEEM		
Tiitrimisaste	Annus üks kord ööpäevas öhtul (mg alust)	Annus üks kord ööpäevas öhtul (mg soola)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* vajadusel		

Patsiendi ravivastust tuleb 3 ravikuu järel hinnata ning ravi jätkamise vajadust kaaluda. Kui ravi katkestatakse rohkem kui mõneks päevaks, tuleb selle taasalustamisel kasutada ülalpool kirjeldatud annuse tiitrimisskeemi.

#### Ravi lõpetamine

Kuna rahutute jalgade sündroomi raviks vajalik ööpäevane annus ei ületa 0,54 mg alust (0,75 mg soolana), siis võib ravi lõpetada ilma annuse järk-järgulise vähendamiseta. 26-nädalases platseeboga kontrollitud uuringus täheldati pärast ravi järsku lõpetamist 10%-l patsientidest (14-l 135-st) rahutute jalgade sündroomi sümptomaatilist tagasilööki (sümptomite raskenemist, võrreldes ravi algusega). See toime osutus sarnaseks kõigi annuste lõikes.

#### Neerufunktsiooni kahjustusega patsiendid

Pramipeksooli eritumine sõltub neerufunktsioonist. Patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on üle 20 ml/min, ei ole vaja ööpäevast annust vähendada.

Pramipeksooli kasutamist ei ole uuritud hemodialüüsravi saavatel ega raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel.

#### Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole vaja annust vähendada, kuna ligikaudu 90 % imendunud toimeainest eritub neerude kaudu.

#### Lapsed

Pramipeksooli ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu.

#### ***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 lõigus 4.2 toodud juhiste kohaselt.

#### Hallutsinatsioonid

Dopamiini agonistide ja levodopaga ravimise kõrvaltoimena on teada hallutsinatsioonide tekkimine. Patsientidele tuleb öelda, et neil 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

Pramipeksooli on seostatud somnolentsuse ja ootamatu uinumise episoodidega, eriti Parkinsoni tõvega patsientidel. Aeg-ajalt on teatatud taolistest uinumisjuhtudest, mis on tekkinud igapäevaste toimingute ajal eelnevate sellele viitavate sümptomiteta. Patsiente tuleb sellest informeerida ja neid peab hoiatama autojuhtimise või masinatega töötamise ohtlikkuse suhtes pramipeksooliga ravimise ajal. Patsiendid, kellel esinevad 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 tekke suhtes. Patsiente ja nende hooldajaid tuleb informeerida impulsi kontrolli häirete käitumuslikest sümptomitest, mis võivad ilmned dopamiin-agonistidega sh pramipeksooliga ravitavatel patsientidel ning milleks on, patoloogiline mägurlus, libiido tõus, hüperseksuaalsus, kompulsiiivne rahakulutamine või ostlemine, liigsöömine ja kompulsiiivne söömine. Selliste sümptomite ilmnemisel peab kaaluma annuse vähendamist/aeglase vähendamise raviga 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 vaja teha oftalmoloogiline kontroll.

#### 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).

#### Augmentatsioon

Kirjanduses avaldatud andmete põhjal võib rahutute jalgade sündroomi ravi dopaminergiliste ravimitega põhjustada sümptomaatika progresseerumist. Sümptomaatika progresseerumine kujutab endast seda, et varem õhtuti (või pärastlõunati) tekkinud sümptomid tugevnevad ja levivad ka teistele jäsemetele.

Sümptomaatika progresseerumist uuriti spetsiaalselt kontrollitud kliinilises uuringus 26 nädala jooksul. Raskenemist täheldati 11,8%-l patsientidest pramipeksooli rühmast (n = 152) ja 9,4%-l patsientidest platseebo rühmast (n = 149). Raskenemiseni kuluva aja Kaplani-Meieri analüüs ei näidanud olulist erinevust pramipeksooli ja platseebo rühmade vahel.

### **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. Et 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 ravis kasutatavate preparaatide annused hoida konstantsed, 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), võib tekkida antagonistlik efekt.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Ravimi toimet rasedusele ja imetamisele inimesel ei ole 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

Et pramipeksool inhibeerib inimestel prolaktiini sekretsiooni, võib oletada rinnapiima erituse vähenemist.

Pramipeksooli eritumist rinnapiima ei ole naistel uuritud. Rottidel olid toimeainega seotud radioaktiivsus emapiimas suurem 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, keda ravitakse pramipeksooliga ja kellel esineb somnolentsust ja/või ootamatu uinumise episoodide, peab teavitama vajadusest hoiduda autojuhtimisest või muudest toimingutest, kus nõrgenenud tähelepanu võib haigele endale või teistele põhjustada vigastusi või surma (näiteks masinatega töötamisel). Taolised korduvad episoodid ja somnolentsus peavad mööduma (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, ostlemistung, hüperseksuaalsus ja patoloogiline mängurlus; südamepuudulikkus, segasus, kõhukinnisus, delusioon, peeringlus, düskineesia, düspnoe, väsimus, hallutsinatsioonid, peavalu, luksumine, hüperkineesia, hüperfaagia, hüpotensioon, antidiureetilise hormooni liigne sekretsioon, unetus, libiido häired, iiveldus, paranoia, perifeersed tursed, pneumoonia, sügelus, nahalööve ja muu ülitundlikkus; rahutus, unisus, ootamatu uinumine, sünkoop, nägemiskahjustus sh diploopia, ähmane nägemine ja nägemisteravuse vähenemine, oksendamise, kehakaalu langus sh söögiisu langus, kehakaalu tõus.

Analüüsi tulemused kogutud platseebokontrollitud uuringutest, mis hõlmasid kokku 1923 pramipeksooli 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 ja 2 on näidatud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus platseebokontrollitud kliinilistes uuringutes Parkinsoni tõve ja rahutute jalgade sündroomi korral. Selles tabelis esitatud ravimi kõrvaltoimete hulka on arvatud need juhtumid, mida täheldati vähemalt 0,1%-l pramipeksooli saanud patsientidest, 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 alguses ja taanduvad enamasti ravi jätkumisel.

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

#### Parkinsoni tõbi, kõige sagedasemad kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud ravimi kõrvaltoimed ( $\geq 5\%$ ) pramipeksooli saavatel 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 (soolana) 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 <sup>1</sup>
Psühhiaatrilised häired	
Sage	ebanormaalsed unenäod, impulsi kontrolli häirete käitumuslikud sümptomid ja sundkäitumised; segasus, hallutsinatsioonid, unetus
Aeg-ajalt	liigsöömine <sup>1</sup> , kompulsiiivne ostlemine, delusioon, hüperfaagia <sup>1</sup> 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	nägemishäired, sh diploopia, ähmane nägemine ja nägemisteravuse langus
Südame häired	
Aeg-ajalt	südamepuudulikkus <sup>1</sup>
Vaskulaarsed häired	
Sage	hüpotensioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Aeg-ajalt	düspnoe, 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 sealhulgas söögiisu langus
Aeg-ajalt	kehakaalu tõus

<sup>1</sup> Seda kõrvaltoimet on täheldatud turuletulekujärgselt. 95%-lise kindlusega ei ole esinemissageduse kateooria 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.

### Rahutute jalgade sündroom, kõige sagedasemad kõrvaltoimed

Kõige sagedamini teatatud ravimi kõrvaltoimeteks ( $\geq 5\%$ ) patsientidel, keda raviti pramipeksooliga rahutute jalgade sündroomi tõttu, olid iiveldus, peavalu, pearinglus ja väsimus. Iiveldust ja väsimust täheldati sagedamini pramipeksooli saanud naistel (vastavalt 20,8 % ja 10,5 %) kui meestel (vastavalt 6,7 % ja 7,3 %).

Tabel 2: Rahutute jalgade sündroom

Organsüsteemi klass	Ravimi kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	
Aeg-ajalt	kopsupõletik <sup>1</sup>
Endokriinsüsteemi häired	
Aeg-ajalt	antidiureetilise hormooni liigne sekretsioon <sup>1</sup>
Psühhiaatrilised häired	
Sage	ebanormaalsed unenäod, unetus
Aeg-ajalt	impulsi kontrolli häirete käitumuslikud sümptomid ja sundkäitumised nagu liigsöömine, kompulsiivne ostlemine, hüperseksuaalsus ja patoloogiline mängurlus <sup>1</sup> ; segasus, delusioon <sup>1</sup> , hallutsinatsioonid, hüperfaagia <sup>1</sup> , libiido häired, paranoia <sup>1</sup> , rahutus
Närvisüsteemi häired	
Sage	pearinglus, peavalu, unisus
Aeg-ajalt	amneesia <sup>1</sup> , düskineesia, hüperkineesia <sup>1</sup> , ootamatu uinumine, süngoop
Silma kahjustused	
Aeg-ajalt	nägemiskahjustus, sh diploopia, ähmane nägemine ja nägemisteravuse langus
Südame häired	
Aeg-ajalt	südamepuudulikkus <sup>1</sup>
Vaskulaarsed häired	
Aeg-ajalt	hüpotensioon
Respiratoorsed, 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
Aeg-ajalt	perifeerne turse
Uuringud	
Aeg-ajalt	kehakaalu langus sh söögiisu langus, kehakaalu tõus

<sup>1</sup> Seda kõrvaltoimet on täheldatud turuletulekujärgselt. 95%-lise kindlusega ei ole esinemissageduse kategooria rohkem kui "aeg-ajalt", kuid võib olla madalam. Täpne esinemissageduse hinnang ei ole võimalik, kuna seda kõrvaltoimet ei esinenud kliinilise uuringu andmebaasis, mis hõlmas 1395 rahutute jalgade sündroomiga patsienti, keda raviti pramipeksooliga.

### Unisus

Pramipeksooli on seostatud unisuse tekkega ning aeg-ajalt on esinenud liigset päevast unisust ja järske uinumise episoodide (vt ka lõik 4.4).

### Libiido häired

Pramipeksoolraviga võivad aeg-ajalt kaasneda libiido häired (tõus või langus).

### Impulsi kontrolli häired



Patsientidel, keda ravitakse dopamiini agonistide, sh pramipeksooliga võivad ilmned patoloogiline mägurlus, libiido tõus, hüperseksuaalsus, kompulsiivne rahakulutamine või ostlemine, liigsõmine ja kompulsiivne sõmine (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 ilmsid patoloogilise mägurluse, ostlemistungi, liigsõmise ja seksuaalse sundkäitumisena (hüperseksuaalsus). Impulsi kontrolli häirete võimalikud sõltumatud riskitegurid olid dopaminergilised ravimid ja dopaminergilise ravimi suuremad annused, noorem iga ( $\leq 65$  aastat), vallaline perekonnaseis ja mägurlus subjektiivses perekonnaanamneesis.

#### Südamepuudulikkus

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

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutõõtjatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.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, intravenoosne vedelike ning 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 D<sub>2</sub>-alatuubi retseptoritega, mille hulgast on eelistatult afiinsus D<sub>3</sub>-retseptorite suhtes, samuti on olemas täielik sisemine aktiivsus.

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

Pramipeksooli toimemehhanism rahutute jalgade sündroomi ravis on teadmata.

Neurofarmakoloogilised tõendid viitavad sellele, et primaarne dopaminergiline süsteem on kaasa haaratud.

#### Farmakodünaamilised toimed

Vabatahtlikel uuringulustel on täheldatud annusest sõltuvat prolaktiinitaseme vähenemist. Kliinilises uuringus tervete vabatahtlikega, kellel tiitriti pramipeksooli toimeainet prolongeeritult vabastavate tablettide annuseid soovitatust kiiremini (iga 3 päeva järel) kuni annuseni 3,15 mg pramipeksooli alust (4,5 mg soola) ööpäevas, täheldati vererõhu tõusu ja südame löögisageduse kiirenemist. Sellist toimet ei täheldatud uuringupatsientidel.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus Parkinsoni tõve korral

Patsiendil leevendab pramipeksool idiopaatilise Parkinsoni tõve nähte ja sümptomeid.

Platseebokontrollitud kliinilised uuringud hõlmasid ligikaudu 1800 pramipeksoolravi saavat patsienti, kellel haigus oli Hoehni ja Yahri järgi I...IV staadiumis. Nendest ligikaudu 1000-l oli haigus kaugelearenenud staadiumis, raviks kasutati samaaegselt levodopat, kaasusid mootorika 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 mootorsete tüsistuste tekkimiseni ja vähendas nende esinemissagedust võrreldes levodopa esmaraviga. Mootorsete tüsistuste hilisem saabumine pramipeksooli tõttu tuleb seada tasakaaluks levodopast tingitud suurema mootorse 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 Ravimiamet 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 rahutute jalgade sündroomi korral

Pramipeksooli efektiivsust uuriti neljas platseebokontrollitud kliinilises uuringus ligikaudu 1000-l patsiendil, kellel esines mõõdukas kuni väga raske idiopaatiline rahutute jalgade sündroom. Efektiivsuse esmase tulemusnäitajana kasutati keskmist muutust rahutute jalgade hindamisskaalal (*Restless Legs Syndrome Rating Scale*, IRLS), alates algväärtusest ja kliinilise üldmulje paranemist (*Clinical Global Impression-Improvement*, CGI-I). Mõlema esmase tulemusnäitaja osas on täheldatud statistiliselt olulisi erinevusi pramipeksooli annuste 0,25 mg, 0,5 mg ja 0,75 mg pramipeksooli soola rühmades, võrreldes platseeboga. Pärast 12-nädalast ravi paranes esialgne IRLS skoor platseebo korral 23,5 punktilt 14,1-le ja pramipeksooli rühmas (kombineeritud annused) 23,4 punktilt 9,4-le. Korrigeeritud keskmine erinevus oli -4,3 punkti (CI 95% -6,4; -2,1 punkti,  $p < 0,0001$ ). CGI-I järgi hinnatuna esines positiivne ravivastus (parem, palju parem) pramipeksooli ja platseebo võrdluses vastavalt 72,0 %-l ja 51,2 %-l patsientidest (erinevus 20 % CI 95 %: 8,1 %; 31,8 %,  $p < 0,0005$ ). Efektiivsust hinnati annusega 0,088 mg toimeaine alust (0,125 mg soolana) ööpäevas pärast ühenädalast ravi.

3-nädalases platseebokontrollitud polüsomnograafia uuringus vähendas pramipeksool oluliselt perioodiliste jäsemeliigutuste arvu une ajal.

Pikaajalist efektiivsust hinnati platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus. Pärast 26-nädalast ravi esines pramipeksooli rühmas IRLS (rahutute jalgade sündroomi hindamisskaala) üldskoori korrigeeritud keskmine vähenemine 13,7 punkti ja platseebo puhul - 11,1 punkti, kusjuures statistiliselt oluline ( $p = 0,008$ ) keskmine ravi erinevus oli -2,6. Kliinilise üldmulje paranemise proportsioonid (palju paranenud, väga palju paranenud) olid platseebo puhul 50,3% (80/159) ja pramipeksooli puhul - 68,5% (111/162), ( $p = 0,001$ ), mis vastab 6 ravivajadusega (NNT) patsiendi arvule (95%CI: 3,5; 13,4).

#### Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada pramipeksooliga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta rahutute jalgade sündroomi 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 Tourette'i sündroomiga lastel. Kokku randomiseeriti 63 patsienti (43 pramipeksoolile, 20 platseebole). Esmaseks tulemusnäitajaks oli Yale'i globaalse tikkide raskusastme skaala (*Yale Global Tic Severity Scale*, YGTSS) üldise tiki skoori (*Total Tic Score*, TTS) muutus algväärtusega võrreldes. Pramipeksooli ja platseebo võrdluses ei täheldatud mingit erinevust efektiivsuses ei esmase tulemusnäitaja ega ühegi teisese 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 rühmas 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 ülakõhu piirkonnas (7,0%, platseebo – 5,0%), ortostaatiline hüpotensioon (9,3%, platseebo – 5,0%), lihaskrambid (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. Preparaadi absoluutne biosaadavus on üle 90% ning tema 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% <sup>14</sup>C 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 sugulise arengu (st eesnaha eraldumise ja tupe avanemise) hilinemist. Selle tähtsus inimesele on teadmata.

Pramipeksool ei olnud genotoksiline. Isasrottidel kantserogeensusuuringus 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 kantserogeensusuuringul ega ka mitte ühegi teise liigi uuringutel.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Eelželatiniseeritud tärklis (maisitärklis 1500)

Mannitool

Mikrokristalne tselluloos

Povidoon

Talk

Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

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.

3 või 10 blisterriba (30 või 100 tabletti) pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

UAB Norameda

Meistru 8a, Vilnius

LT-02189

Leedu

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Ezaprev 0,088 mg: 633309

Ezaprev 0,18 mg: 633409

Ezaprev 0,7 mg: 633609

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22.05.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

## **10. TEKSTI ÜLEVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** novembris 2013