

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Pramipexole Orion, 0,088 mg tabletid
Pramipexole Orion, 0,18 mg tabletid
Pramipexole Orion, 0,35 mg tabletid
Pramipexole Orion, 0,7 mg tabletid
Pramipexole Orion, 1,1 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pramipexole Orion 0,088 mg tabletid sisaldavad 0,088 mg pramipeksooli alust (0,125 mg pramipeksooldivesinikkloriidi monohüdraadina).
Pramipexole Orion 0,18 mg tabletid sisaldavad 0,18 mg pramipeksooli alust (0,25 mg pramipeksooldivesinikkloriidi monohüdraadina).
Pramipexole Orion 0,35 mg tabletid sisaldavad 0,35 mg pramipeksooli alust (0,5 mg pramipeksooldivesinikkloriidi monohüdraadina).
Pramipexole Orion 0,7 mg tabletid sisaldavad 0,7 mg pramipeksooli alust (1,0 mg pramipeksooldivesinikkloriidi monohüdraadina).
Pramipexole Orion 1,1 mg tabletid sisaldavad 1,1 mg pramipeksooli alust (1,5 mg pramipeksooldivesinikkloriidi monohüdraadina).

INN. *Pramipexolum*

Tähelepanu:

Kirjanduses publitseeritud 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.

Tugevus (mg alust)	Kirjeldus
0,088	valged, ümmargused, lamedad tabletid, läbimõõduga ligikaudu 6,5 mm
0,18	valged, piklikud, kaldservadega tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, suurusega ligikaudu 8 mm x 4 mm
0,35	valged, piklikud, kaldservadega tabletid, mille mõlemal küljel on poolitusjoon, suurusega ligikaudu 11,1 mm x 5,6 mm
0,7	valged, ümmargused, lamedad tabletid, mille ühel küljel on poolitusjoon, läbimõõduga ligikaudu 9 mm
1,1	valged, ümmargused, lamedad tabletid, mille ühel küljel on kaks paralleelset joont, mõlemal küljel on reljeefselt poolitusjoon, läbimõõduga ligikaudu 9 mm

Pramipexole Orion 0,18 mg, 0,35 mg, 0,7 mg, 1,1 mg:
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Pramipexole Orion 1,1 mg:
Kaks paralleelset joont ei ole mõeldud poolitusjoonena.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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).

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 ning seejärel suurendatakse annuseid iga 5...7 päeva järel. Eeldades, et patsiendil ei esine talumatuid kõrvaltoimeid, peab annust kohandama, saavutamaks maksimaalset terapeutilist toimet.

Pramipexole Orion'i tõusva annustamise skeem				
Nädal	Annus (mg alust)	Ööpäevane koguannus (mg alust)	Annus (mg soola)	Ööpäevane koguannus (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 - 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

Individuaalne pramipeksooli annus peaks olema vahemikus 0,264 mg alust (0,375 mg soola) kuni maksimaalse annuseni 3,3 mg alust (4,5 mg soola) ööpäevas. Väga olulise tähtsusega uuringutes ilmnes annuse suurendamise korral efektiivsus alates ööpäevasest 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 patsientidel, kellel kavatsetakse levodopa annuste vähendamist, võivad kasulikuks osutada pramipeksooli ööpäevased annused üle 1,1 mg aluse (1,5 mg soola). Levodopa annuseid soovitatakse vähendada nii Pramipexole Orion'i annuse suurendamise perioodil kui ka säilitusravi ajal, vastavalt patsiendi individuaalsele reaktsioonile (vt lõik 4.5).

Ravi katkestamine

Järsk dopaminergilise ravi katkestamine võib põhjustada malliigse neuroleptilise sündroomi väljakujunemist. Seetõttu peaks pramipeksooli annust vähendada 0,54 mg aluse (0,75 mg soola) annuse kaupa ööpäevas kuni ööpäevane annus on langetatud kuni 0,5 mg aluseni (0,75 mg soolani). Seejärel tuleks 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 Pramipexole Orion'i 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.
- Nendel patsientidel, kellel kreatiniini kliirens on alla 20 ml/min, tuleb Pramipexole Orion'i 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 Pramipexole Orion'i ööpäevast annust vähendada sama suurel määral, kui oli kreatiniini kliirensi vähenemine, nt kui kreatiniini kliirens väheneb 30% võrra, tuleb ka Pramipexole Orion'i ööpäevast annust vähendada 30% võrra. Kui kreatiniini kliirens on vahemikus 20...50 ml/min, võib ravimi ööpäevase annuse manustada, jaotatuna kaheks annuseks, ning kui kreatiniini kliirens on alla 20 ml/min, võib ööpäevase annuse manustada üks kord ööpäevas.

Maksakahjustusega patsiendid

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

Lapsed

Pramipexole Orion'i ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud. Pramipexole Orion'i kasutamine pediatrilisel populatsioonil seoses Parkinsoni tõvega ei ole asjakohane.

Tourette'i sündroom

Lapsed

Pramipexole Orion'i ei soovitata alla 18-aastastel lastel ja noorukitel kasutada, kuna ravimi efektiivsus ja ohutus ei ole sel populatsioonil tõestatud. Pramipexole Orion'i 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 abiainete 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 ning 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 Pramipexole Orion'i annuse kohandamise alguses tekkida düskineesia. Düskineesia tekkimisel tuleb vähendada levodopa annust.

Ootamatu uinumine ja unisus

Pramipeksooliga on seostatud somnolentsuse ja ootamatu uinumise episoode, eriti Parkinsoni tõvega patsientidel. Aeg-ajalt on teatatud taolistest uinumise juhtudest, mis on tekkinud igapäevaste tegevuste ajal, mõnikord ilma eelnevate sellele viitavate sümptomiteta. Patsiendid peavad olema sellest informeeritud ja hoiatatud autojuhtimise või masinatega töötamise ohtlikkusest Pramipexole Orion'iga ravimise ajal. Patsiendid, kellel on esinenud somnolentsus ja/või äkilise uinumise episoodid, peaksid hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest. Peale selle võib kaaluda annuse alandamist või ravi lõpetamist. Võimaliku toimete summeerumise 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 häire tekkimise suhtes. Patsiendid ja hooldajad peavad olema teadlikud, et dopamiini agonistide, sh pramipeksooliga ravitud patsientidel võib esineda impulsi kontrolli häireid, sealhulgas patoloogilist hasartmängurlust, libiido suurenemist ja hüperseksuaalsust, kompulsivset rahakulutamist või ostlemist, õgimishoogusid ja kompulsivset söömist. Selliste sümptomite ilmnemisel tuleb kaaluda annuse vähendamist/järk-järgulist ärajätmist.

Mania ja deliirium

Patsiente tuleb mania ja deliiriumi ilmnemise suhtes regulaarselt jälgida. Patsiente ja nende hooldajaid tuleb teavitada sellest, et pramipeksoolravi saavatel patsientidel võivad esineda mania ja deliirium. Selliste sümptomite tekkimisel tuleb kaaluda annuse vähendamist/ravi järk-järgulist 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 intervallide 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).

Augmentatsioon

Kirjanduses avaldatud andmetel põhinevalt võib rahutute jalgade sündroomi ravi dopaminergiliste ravimitega põhjustada sümptomaatika progresseerumist. Sümptomaatika progresseerumine kujutab endast seda, et varasemalt õhtuti (või pärastlõunati) tekkinud sümptomid intensiivistuvad ning levivad ka teistele jäsemetele. Sümptomaatika progresseerumist uuriti spetsiaalselt kontrollitud kliinilises uuringus 26 nädala jooksul. Raskenemist täheldati 11,8%-l patsientidest pramipeksooli grupist (N = 152) ja 9,4%-l patsientidest platseebogrupist (N = 149). Raskenemiseni kuluva aja Kaplani-Meieri analüüs ei näidanud olulist erinevust pramipeksooli ja platseebogruppide vahel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Seondumine plasmavalkudega

Pramipeksool seostub vereplasma valkudega väga vähesel määral (vähem kui 20 % ulatuses) ning inimesel on ravimi biotransformatsioon vähene. Seetõttu on plasmavalkudega seondumist või biotransformatsiooni abil elimineerumist mõjustavad 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 mõjusta 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 elimineeruvad sel teel, nagu tsimetidiin, amantadiin, meksiletiin, zidovudiin, tsisplatiin, kiniin ja prokaiinamiid, võivad omada koostoimeid pramipeksooliga, mille tulemusena võib pramipeksooli kliirens väheneda. Nende ravimite samaaegsel Pramipexole Orion'iga manustamisel tuleks kaaluda pramipeksooli annuse vähendamist.

Kombinatsioon levodopaga

Pramipexole Orion'i kasutamisel kombinatsioonis levodopaga on soovitatav levodopa annuse vähendamine ja teiste Parkinsoni tõve ravivahendite kasutatavate preparaatide annuste jätmine samaks, kui Pramipexole Orion'i annust suurendatakse.

Võimaliku toimete summeerumise 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 tuleks 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). Pramipexole Orion'i 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 Pramipexole Orion'i 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, mõjutab pramipeksool loomuringutes emasloomade innaaega ning vähendab fertiilsust. Siiski need uuringud ei näidanud otseseid ega kaudseid kahjulikke toimeid isasloomade fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pramipexole Orion võib omada tugevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

Võivad tekkida hallutsinatsioonid või somnolentsus.

Patsiente, kes saavad Pramipexole Orion ravi ja kellel esineb somnolentsust ja/või ootamatu uinumise episoodide, tuleb informeerida 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

Pramipexole Orion'i kasutamise ajal võib oodata järgmisi kõrvaltoimeid: ebanormaalsed unenäod, amneesia, impulsi kontrolli häirete käitumuslikud sümptomid ja sundkäitumised, nagu liigsöömine, ostlemistung, 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, sünkoop, nägemiskahjustus, sh diploopia, hägune nägemine ja nägemisteravuse vähenemine, oksendamine, kehakaalu vähenemine, sh söögiisu langus, kehakaalu suurenemine.

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

Tabelites 1 ja 2 on näidatud ravimi kõrvaltoimete esinemissagedus platseebo-kontrollitud kliinilistes uuringutes, mis viidi läbi Parkinsoni tõbe ja rahutute jalgade sündroomi põdevate patsientidega. Nendes tabelites 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 enamasti ravi jätkumisel vaibuvad.

Kõrvaltoimed on organsüsteemide klasside kaupa loetletud esinemissageduste määratluste alusel (patsientide arv, kellel võib kõrvaltoime ilmned), kasutades järgmisi jaotusi:

- väga sage ($\geq 1/10$);
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);
- aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$);
- harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1\ 000$);
- 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
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Aeg-ajalt	kopsupõletik
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	antidiureetilise hormooni liigne sekretsioon ¹
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage	ebanormaalsed unenäod, impulsi kontrolli häirete käitumuslikud sümptomid ja sundkäitumised; segasus, hallutsinatsioonid, unetus
Aeg-ajalt	liigsöömine ¹ , ostlemistung, delusioon, hüperfaagia ¹ , hüperseksuaalsus, libiido häired, paranoia, patoloogiline mängurlus, rahutus, deliirium
Harv	mania
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Väga sage	pearinglus, düskineesia, unisus
Sage	peavalu

Aeg-ajalt	amneesia, hüperkineesia, ootamatu uinumine, süngoop
<i>Silma kahjustused</i>	
Sage	nägemiskahjustus, sh diploopia, hägune nägemine ja nägemisteravuse vähenemine
<i>Südame häired</i>	
Aeg-ajalt	südamepuudulikkus ¹
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Sage	hüpotensioon
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Aeg-ajalt	hingeldus, luksumine
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	iiveldus
Sage	kõhukinnisus, oksendamine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus, sügelus, lööve
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage	väsimus, perifeerne turse
<i>Uuringud</i>	
Sage	kehakaalu vähenemine, sh söögiisu langus
Aeg-ajalt	kehakaalu suurenemine

¹Seda 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 2762 Parkinsoni tõvega patsienti, keda raviti pramipeksooliga.

Rahutute jalgade sündroom, kõige sagedasemad kõrvaltoimed

Kõige sagedamateks ravimi kõrvaltoimeteks (≥5%) patsientidel, keda raviti pramipeksooliga teisel näidustusel, olid iiveldus, peavalu, pearinglus ja väsimus. Iiveldust ja väsimust täheldati sagedamini pramipeksool-ravi 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
<i>Infektsioonid ja infestatsioonid</i>	
Aeg-ajalt	kopsupõletik ¹
<i>Endokriinsüsteemi häired</i>	
Aeg-ajalt	antidiureetilise hormooni liigne sekretsioon ¹
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	
Sage	ebanormaalsed unenäod, unetus
Aeg-ajalt	impulsi kontrolli häirete käitumuslikud sümptomid ja sundkäitumised, nagu liigsöömine, ostlemistung, hüperseksuaalsus ja patoloogiline mängurlus ¹ ; segasus, delusioon ¹ , hallutsinatsioonid, hüperfaagia ¹ , libiido häired, paranoia ¹ , rahutus, mania ¹ , deliirium ¹
<i>Närvisüsteemi häired</i>	
Sage	pearinglus, peavalu, unisus
Aeg-ajalt	amneesia ¹ , düskineesia, hüperkineesia ¹ , ootamatu uinumine, süngoop
<i>Silma kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	nägemiskahjustus, sh diploopia, hägune nägemine ja nägemisteravuse vähenemine
<i>Südame häired</i>	
Aeg-ajalt	südamepuudulikkus ¹
<i>Vaskulaarsed häired</i>	
Aeg-ajalt	hüpotensioon

<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	
Aeg-ajalt	hingeldus, luksumine
<i>Seedetrakti häired</i>	
Väga sage	iiveldus
Sage	kõhukinnisus, oksendamine
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	
Aeg-ajalt	ülitundlikkus, sügelus, lööve
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	
Sage	väsimus
Aeg-ajalt	perifeerne turse
<i>Uuringud</i>	
Aeg-ajalt	kehakaalu vähenemine, sh söögiisu langus, kehakaalu suurenemine

¹Seda 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 1395 rahutute jalgade sündroomiga patsienti, keda raviti pramipeksooliga.

Unisus

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

Libiido häired

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

Impulsi kontrolli häired

Dopamiini agonistide, sh pramipeksooliga ravitud patsientidel võib esineda patoloogilist hasartmängurlust, libiido suurenemist ja hüperseksuaalsust, kompulsivset rahakulutamist või ostlemist, õgimishoogusid ja kompulsivset söömist (vt ka lõik 4.4).

Läbilõikelises retrospektiivses sõel- ja haigusjuhtude kontrolli uuringus, mis hõlmas 3090 Parkinsoni tõvega patsienti, esinesid 13,6%-l kõigist patsientidest, kes said dopaminergilist või mittedopaminergilist ravi, viimase kuue kuu jooksul impulsi kontrolli häire sümptomid. Need ilmsesid patoloogilise mängurluse, ostlemistungi, liigsöömise ja seksuaalse sundkäitumisena (hüperseksuaalsus). Impulsi kontrolli häirete võimalikeks sõltumatuteks riskifaktoriteks olid dopaminergilised ravimid ja dopaminergilise ravimi suuremad annused, noorem iga (≤ 65 aasta), vallaline perekonnaseis ja mängurlus subjektiivses perekonnaanamneesis.

Südamepuudulikkus

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt on pramipeksooli kasutataval patsientidel teatatud südamepuudulikkust. Farmakoepidemioloogilises uuringus kaasnes pramipeksooli kasutamisega südamepuudulikkuse tekkeriski tõus, võrreldes pramipeksooli mittekasutanutega (täheldatud 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. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest 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, aktiivsöe manustamine ning 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-alatiübi retseptoritele, mille hulgast on tal eelistatult afiinsus D₃-retseptorite suhtes, samuti on tal täielik sisemine aktiivsus.

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

Farmakodünaamilised toimed

Vabatahtlikel uuringulustel on täheldatud annusest sõltuvat prolaktiini taseme vähenemist. Tervete vabatahtlikega läbiviidud kliinilises uuringus, milles pramipeksooli toimeainet 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 ja südame löögisageduse tõusu. Sellist toimet uuringupatsientidel ei täheldatud.

Parkinsoni tõve kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Varases ja kaugelearenenud Parkinsoni tõve staadiumis säilis pramipeksooli efektiivsus kontrollitud kliinilises uuringus ligikaudu 6 kuud. Avatud jätku-uuringus, mis kestis enam kui 3 aastat, ei täheldatud efektiivsuse vähenemist.

2-aastase kestusega kontrollitud topeltpimedas kliinilises uuringus pikendas esmaravi pramipeksooliga tunduvalt perioodi motoorsete komplikatsioonide tekkimiseni ja vähendas nende esinemissagedust, võrreldes levodopa esmaraviga. Motoorsete komplikatsioonide hilisem saabumine pramipeksooliga tuleks seada tasakaaluks levodopast tingitud suurema motoorse funktsiooni paranemisele (mõõdetuna keskmise muutusena UPDRS-skaalal). Üldine hallutsinatsioonide ja somnolentsuse esinemissagedus oli tavaliselt kõrgem pramipeksooli grupis annuse suurendamise perioodil. Ometi puudusid olulised erinevused ka säilitusravi kestel. Pramipeksoolravi alustamisel 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).

Tourette'i sündroomi kliiniline efektiivsus ja ohutus

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%), lihasvalu (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 märkimisväärteteks 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 ning vereplasma kontsentratsioonide osas esinevad erinevate patsientide vahel väikesed erinevused.

Jaotumine

Inimestel on pramipeksooli seonduvus vereplasma valkudega väga väike (alla 20%) ning 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% C14 märgistatud ravimist eritus uriiniga ning alla 2% roojaga. Pramipeksooli totaalne kliirens on ligikaudu 500 ml/min ning 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 reproduktiivset süsteemi, mis tulenesid arvatavasti pramipeksooli liigsest farmakodünaamilisest toimest.

Merisigadel täheldati diastoolse ja süstoolse rõhu ja südame löögisageduse langust 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 kasutamisel. Loomaliikide valikust ja uuritud parameetrite piiratuses tingituna pole 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 pole inimeste puhul kliiniliselt oluline. Sama uuring näitas ka, et 2 mg/kg (soola) ja suurema

annuse juures pramipeksooliga tekkis reetina degeneratsioon albiinorottidel. Viimast sümptomit ei leitud pigmendiga rottidel ega ka 2-aastasel albiinohiirte kantserogeensuse uuringul ega ka mitte ühegi teise liigi uuringutel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E 421)
Maisitärklis
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Hüdroksüpropüülselluloos
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

10 tabletti OPA/Alumiinium/PVC/Alumiinium blisterriba.
Karp sisaldab 3 või 10 blisterriba.

Pakendis 30 või 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Orion Corporation
Orionitie 1
FI-02200 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBRID

0,088 mg: 641409
0,18 mg: 641509
0,35 mg: 641609
0,7 mg: 641309

1,1 mg: 641209

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.08.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2014