

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pramixil 0,18 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Pramixil tabletki 0,18 mg zawierają 0,18 mg zasady pramipeksolu (*Pramipexolum*)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Białe, dwuwypukłe, podłużne tabletki, z nacięciami po obu stronach (wymiary: około 8 mm × 4 mm).

Tabletkę można podzielić na pół.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki należy przyjmować doustnie, połykać popijając wodą. Tabletki mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez. Dawkę dobową podaje się w trzech równo podzielonych dawkach.

Początkowe leczenie:

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

Schemat stopniowego zwiększania dawki produktu leczniczego Pramixil				
Tydzień	Dawkowanie (mg zasady)	Całkowita dawka dobową (mg zasady)	Dawkowanie (mg soli)	Całkowita dawka dobową (mg soli)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Jeśli konieczne jest dalsze zwiększanie dawki dobowej, dawkę należy zwiększać o 0,54 mg zasady (0,75 mg soli) w odstępach tygodniowych, do osiągnięcia maksymalnej dawki 3,3 mg zasady (4,5 mg soli) na dobę.

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

Leczenie podtrzymujące:

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

Przerwanie leczenia:

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

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

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

- Pacjenci z klirensiem kreatyniny większym niż 50 ml/min nie wymagają zmniejszenia dawki dobowej.
- U pacjentów z klirensiem kreatyniny pomiędzy 20 a 50 ml/min, początkowa dawka dobową produktu leczniczego Pramixil powinna być podawana w dwóch podzielonych dawkach, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) dwa razy na dobę (0,176 mg zasady/0,25 mg soli na dobę).
- U pacjentów z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 20 ml/min, dawka dobową produktu leczniczego Pramixil powinna być podawana w pojedynczej dawce, zaczynając od 0,088 mg zasady (0,125 mg soli) na dobę.

Jeśli czynność nerek ulega pogorszeniu w czasie leczenia podtrzymującego, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego Pramixil o taki sam procent, o jaki zmniejszył się klirens kreatyniny, tzn. jeśli klirens kreatyniny zmniejsza się o 30%, to należy zmniejszyć dawkę dobową produktu leczniczego o 30%. Dawka dobową może być podawana w dwóch dawkach podzielonych, jeśli wartość klirensu kreatyniny wynosi pomiędzy 20 a 50 ml/ min oraz w pojedynczej dawce, jeśli wartość klirensu kreatyniny jest mniejsza niż 20 ml/ min.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby:

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

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności, stosowanie produktu leczniczego Pramixil nie jest zalecane u dzieci i młodzieży poniżej 18. lat.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z chorobą Parkinsona z zaburzoną czynnością nerek zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Pramixil zgodnie ze wskazówkami w punkcie 4.2.

Omamy

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

Dyskinezy

W zaawansowanej chorobie Parkinsona, w leczeniu skojarzonym z lewodopą, mogą wystąpić dyskinezy na początku zwiększania dawki produktu leczniczego Pramixil. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę lewodopy.

Nagłe zasypianie i senność

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

Zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne

U pacjentów otrzymujących agonistów dopaminy, w tym pramipeksol, w leczeniu choroby Parkinsona, obserwowano patologiczny hazard, zwiększone libido oraz hiperseksualność. Pacjenci i ich opiekunowie powinni mieć świadomość możliwości wystąpienia innych zmian zachowania, polegających na zaburzeniach kontroli impulsów oraz zachowaniach kompulsywnych, takich jak napady żarłoczności oraz kompulsywne zakupy. Należy wziąć pod uwagę zmniejszanie dawki (stopniowe odstawienie leku).

Pacjenci z zaburzeniami psychiatrycznymi

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

Kontrola okulistyczna

Zalecana jest regularna kontrola okulistyczna lub jeśli wystąpią zaburzenia widzenia.

Cieężkie choroby układu krążenia

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

Złośliwy zespół neuroleptyczny

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wiązanie z białkami osocza

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

Leki hamujące/konkurencyjne w aktywnej eliminacji nerkowej

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

Leczenie skojarzone z lewodopą

W czasie podawania produktu leczniczego Pramixil w skojarzeniu z lewodopą, zaleca się, aby dawka lewodopy została zmniejszona, a dawki innych leków stosowanych w leczeniu choroby Parkinsona były utrzymywane na stałym poziomie, z jednoczesnym zwiększaniem dawki produktu leczniczego Pramixil.

Ze względu na możliwe działanie addycyjne należy zalecać ostrożność pacjentom, którzy

przyjmują inne leki o działaniu uspokajającym lub spożywają alkohol podczas leczenia pramipeksolem.

Produkty lecznicze przeciwpsychotyczne

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

4.6 Ciąża i laktacja

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

Ponieważ leczenie pramipeksolem hamuje wydzielanie prolaktyny u ludzi, można spodziewać się zahamowania laktacji. Nie badano czy pramipeksol jest wydzielany z mlekiem kobiecym. U szczurów po podaniu substancji czynnej znakowanej izotopem, radioaktywność była większa w mleku niż w osoczu.

Ze względu na brak danych dotyczących ludzi, produktu leczniczego Pramixil nie należy stosować w okresie karmienia piersią. W przypadku jeżeli jego stosowanie jest konieczne, należy przerwać karmienie piersią.

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

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

Mogą wystąpić omamy lub senność.

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

4.8 Działania niepożądane

W trakcie stosowania produktu leczniczego Pramixil mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

koszmary senne, amnezja, objawy behawioralne w postaci zaburzenia kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, takie jak niepostrzeżony apetyt, kompulsywne zakupy, hiperseksualność oraz patologiczny hazard; stany splątania, zaparcia, urojenia, zawroty głowy, dyskiinezy, zmęczenie, omamy, ból głowy, hiperkinezy, żarłoczność, niedociśnienie, bezsenność, zaburzenia libido, nudności, paranoja, obrzęk obwodowy, świąd, wysypka oraz inne objawy nadwrażliwości; niepokój ruchowy, senność, nagłe zasypianie, omdlenia, zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie oraz pogorszenie ostrości wzroku, wymioty, zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała.

Na podstawie analizy danych z badań klinicznych kontrolowanych placebo, obejmujących

łącznie 1923 pacjentów otrzymujących pramipeksol i 1354 pacjentów otrzymujących placebo, działania niepożądane zgłaszano często w obu grupach. Wśród pacjentów otrzymujących pramipeksol i placebo co najmniej jedno działanie niepożądane zgłaszało odpowiednio 63% pacjentów z grupy pramipeksolu i 52% pacjentów z grupy placebo.

W tabeli 1 przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych leku w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo w przypadku choroby Parkinsona. Przedstawiono te działania niepożądane, które wystąpiły u 0,1% lub więcej pacjentów leczonych pramipeksolem i odnotowano je znacznie częściej u pacjentów przyjmujących pramipeksol niż u pacjentów przyjmujących placebo, lub w przypadku, gdy zdarzenie to uznane zostało za klinicznie istotne. Jednakże większość najczęstszych działań niepożądanych leku była łagodna lub umiarkowana, zazwyczaj pojawiały się one na początku leczenia i większość z nich ustępowała nawet, gdy kontynuowano leczenie.

W ramach klasyfikacji układów i narządów, działania niepożądane wymieniono według częstości występowania (liczby pacjentów, u których spodziewane jest wystąpienie reakcji), według poniższej skali:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$, $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$);

bardzo rzadko ($< 1/10,000$);

nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Tabela 1: Choroba Parkinsona

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane
Zaburzenia psychiczne	
Często	koszmary senne, objawy behawioralne w postaci zaburzeń kontroli impulsów oraz zachowania kompulsywne, splątanie, halucynacje, bezsenność, niepokój ruchowy
Niezbyt często	kompulsywne zakupy, urojenia, hiperseksualność, zaburzenia libido, paranoja, patologiczny hazard
Nie znana częstość	niepohamowany apetyt, żarłoczność

Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zawroty głowy, dyskinezy, senność
Często	amnezja, ból głowy
Niezbyt często	hiperkinezy, napady nagłego zasypiania, omdlenia
Zaburzenia oka	
Często	zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości wzroku
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	niedociśnienie
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	nudności
Często	zaparcia, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	nadwrażliwość, świąd, wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	zmęczenie, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	
Często	zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często	zwiększenie masy ciała

Senność

Stosowanie pramipeksolu wiąże się z sennością (8,6%) i niezbyt często z nadmierną sennością oraz napadami nagłego zasypiania (0,1%). Patrz również punkt 4.4.

Zaburzenia libido

Pramipeksol może być związany z zaburzeniami libido (wzrost (0,1%) lub spadek (0,4%)).

Zaburzenia kontroli impulsów oraz zaburzenia kompulsywne

Pacjenci otrzymujący preparaty agonistów dopaminy przy leczeniu choroby Parkinsona, w tym pramipeksol, szczególnie w dużych dawkach, wykazywali objawy patologicznego uzależnienia od hazardu, zwiększone libido i hiperseksualność, zazwyczaj mijające po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Patrz również punkt 4.4.

W przekrojowym retrospektywnym przesiewowym badaniu porównawczym przypadków, obejmującym 3090 pacjentów z chorobą Parkinsona, u 13,6% wszystkich pacjentów przyjmujących leki dopaminergiczne oraz inne niż dopaminergiczne, występowały objawy zaburzenia kontroli impulsów w ciągu ostatnich sześciu miesięcy. Obserwowane objawy obejmowały patologiczne uzależnienie od hazardu, kompulsywne zakupy, niepohamowany apetyt oraz kompulsywne zachowania seksualne (hiperseksualność). Potencjalne niezależne czynniki ryzyka zaburzeń kontroli impulsów obejmowały: stosowanie leków dopaminergicznych oraz większych dawek leków dopaminergicznych, młodszy wiek (≤ 65 lat), stan wolny oraz spontanicznie zgłaszane uzależnienie od hazardu w wywiadzie rodzinnym.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego ciężkiego przedawkowania. Spodziewane działania niepożądane mogą być związane z profilem farmakodynamicznym agonisty dopaminy i obejmować nudności, wymioty, hiperkinezy, omamy, pobudzenie i niedociśnienie tętnicze. Nie

ma ustalonego antidotum w przypadku przedawkowania agonisty dopaminy. Jeśli występują objawy pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego, może być wskazany środek neuroleptyczny. Postępowanie po przedawkowaniu może wymagać ogólnego leczenia objawowego włącznie z płukaniem żołądka, dożylnym podaniem płynów, podanie węgla aktywowanego i monitorowaniem elektrokardiograficznym.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: agoniści dopaminy, kod ATC: N04B C05

Pramipeksol jest agonistą dopaminy, wiążącym się wysoce selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D2, spośród których ma największe powinowactwo do receptorów D₃ wykazując pełną istotną aktywność.

Pramipeksol łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prądkowym. Badania na zwierzętach wykazały, że pramipeksol hamuje syntezę, uwalnianie i przemianę dopaminy.

Mechanizm działania pramipeksolu w leczeniu zespołu niespokojnych nóg nie jest znany. Dane neurofarmakologiczne wskazują na istotną rolę układu dopaminergicznego.

W badaniach u ludzi (przeprowadzonych z udziałem ochotników) obserwowano zależne od dawki zmniejszenie wydzielania prolaktyny.

Badania kliniczne dotyczące leczenia choroby Parkinsona

Pramipeksol łagodzi objawy i dolegliwości idiopatycznej choroby Parkinsona. Kontrolowane badania kliniczne objęły około 2100 pacjentów w fazach I – IV Hoehna i Yahra. Oprócz tego badaniem objęto około 900 pacjentów w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, leczonych jednocześnie lewodopą i cierpiących na powikłania ruchowe.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Pramipeksol wchłania się szybko i całkowicie po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna jest większa niż 90%, a maksymalne stężenie w osoczu występuje pomiędzy 1. a 3. godziną. Pokarm przedłuża proces wchłaniania pramipeksolu nie wpływając na wielkość wchłoniętej dawki. Pramipeksol wykazuje kinetykę liniową i niewielkie różnice osobnicze stężeń w osoczu.

U ludzi stopień wiązania pramipeksolu z białkami osocza jest bardzo mały (<20%) a objętość dystrybucji jest duża (400 l). U szczurów obserwowano duże stężenia leku w tkance mózgowej (około 8 razy większe niż w osoczu).

Pramipeksol jest metabolizowany u człowieka tylko w niewielkim stopniu.

Nie zmieniony pramipeksol wydalaný jest głównie przez nerki. Około 90% dawki znakowanej izotopem węgla C^{14} jest wydalané przez nerki, podczas gdy z kałem mniej niż 2 %. Całkowity klirens pramipeksolu wynosi około 500 ml/min, a klirens nerkowy wynosi około 400 ml/min. Okres połowicznej eliminacji ($t_{1/2}$) zmienia się od 8 godzin u osób młodych do 12 godzin u osób w wieku podeszłym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

W badaniach na świnkach miniaturowych zaobserwowano obniżenie ciśnienia rozkurczowego i skurczowego krwi oraz zmniejszenie częstości akcji serca a w badaniach przeprowadzonych na małpach, tendencję do obniżenia ciśnienia tętniczego.

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

Pramipeksol nie wykazywał działania genotoksycznego. W badaniach rakotwórczości u samców szczurów wystąpiły gruczolaki i rozrost komórek Leydiga, co można wyjaśnić hamującym działaniem pramipeksolu na wydzielanie prolaktyny. Obserwacja ta nie ma klinicznego znaczenia dla ludzi. W tym samym badaniu wykazano również, że stosowanie pramipeksolu w dawkach 2 mg/kg (soli) i większych wiązało się ze zwyrodnieniem siatkówki u szczurów albinosów. Zmiany tej nie obserwowano ani u szczurów z prawidłową pigmentacją, ani w dwuletnim badaniu nad działaniem kancerogennym obejmującym myszy albinosy, ani u jakiegokolwiek innego badanego gatunku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol (E 421)
Skrobia kukurydziana
Hydroksypropyloceluloza
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, zawierający 10 tabletek.
Tekturowe pudełko zawierające 3 lub 10 blistrów.

Wielkości opakowań:
30 i 100 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CSC Pharmaceuticals Handels GmbH
Gewerbestrasse 18-20
Gewerbegebiet Klein-Engersdorf
A-2102 Bisamberg, Austria

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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