

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SIFROL 0,088 mg tablety  
SIFROL 0,18 mg tablety  
SIFROL 0,35 mg tablety  
SIFROL 0,7 mg tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### SIFROL 0,088 mg tablety

Jedna tableta obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 0,125 mg, což odpovídá pramipexolum 0,088 mg.

### SIFROL 0,18 mg tablety

Jedna tableta obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 0,25 mg, což odpovídá pramipexolum 0,18 mg.

### SIFROL 0,35 mg tablety

Jedna tableta obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 0,5 mg, což odpovídá pramipexolum 0,35 mg.

### SIFROL 0,7 mg tablety

Jedna tableta obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 1,0 mg, což odpovídá pramipexolum 0,7 mg.

#### *Poznámka:*

Dávky pramipexolu publikované v literatuře odpovídají formě soli.

Z tohoto důvodu budou dávky uváděny jak pro bázi pramipexolu, tak i pro sůl pramipexolu (v závorce).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

### SIFROL 0,088 mg tablety

Tablety jsou bílé, ploché, kulaté s vyraženým kódem (na jedné straně kód P6 a na druhé straně symbol společnosti Boehringer Ingelheim).

### SIFROL 0,18 mg tablety

Tablety jsou bílé, ploché, oválné, s půlicí rýhou na obou stranách a vyraženým kódem (na jedné straně kód P7 a na druhé straně symbol společnosti Boehringer Ingelheim).

Tablety lze dělit na stejné poloviny.

### SIFROL 0,35 mg tablety

Tablety jsou bílé, ploché, oválné, s půlicí rýhou na obou stranách a vyraženým kódem (na jedné straně kód P8 a na druhé straně symbol společnosti Boehringer Ingelheim).

Tablety lze dělit na stejné poloviny.

### SIFROL 0,7 mg tablety

Tablety jsou bílé, ploché, kulaté, s půlicí rýhou na obou stranách a vyraženým kódem (na jedné straně kód P9 a na druhé straně symbol společnosti Boehringer Ingelheim).

Tablety lze dělit na stejné poloviny.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

SIFROL je indikován u dospělých k léčbě projevů a příznaků idiopatické Parkinsonovy nemoci, buď samostatně (bez levodopy) nebo v kombinaci s levodopou, tj. v průběhu onemocnění až do pozdních stadií, kdy se účinek levodopy snižuje nebo se stává nekonzistentní a léčebný účinek kolísá („end of dose“ nebo „on-off“ fluktuační).

SIFROL je indikován u dospělých k symptomatické léčbě středně těžkého až těžkého idiopatického syndromu neklidných nohou (RLS) v dávkách až 0,54 mg báze (0,75 mg soli) (viz bod 4.2).

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

#### **Dávkování**

##### Parkinsonova nemoc

Denní dávka je podávána ve stejnoměrně rozdělených dávkách 3x denně.

##### Zahajovací léčba

Dávky je třeba zvyšovat postupně každých 5-7 dní od počáteční dávky 0,264 mg báze (0,375 mg soli) denně. Pokud pacienti netrpí žádnými neúnosnými nežádoucími účinky, dávka má být titrována tak, aby se dosáhlo maximálního terapeutického účinku.

Schéma zvyšování dávky tablet SIFROL				
Týden	Dávka (mg báze)	Celková denní dávka (mg báze)	Dávka (mg soli)	Celková denní dávka (mg soli)
1	3 × 0,088	0,264	3 × 0,125	0,375
2	3 × 0,18	0,54	3 × 0,25	0,75
3	3 × 0,35	1,1	3 × 0,5	1,50

Pokud je třeba dávku dále zvýšit, je nutno denní dávku navyšovat o 0,54 mg báze (0,75 mg soli) v týdenních intervalech až do maximální dávky 3,3 mg báze (4,5 mg soli) denně. Je však třeba poznamenat, že výskyt somnolence narůstá při dávkách vyšších než 1,1 mg báze (1,5 mg soli) denně (viz bod 4.8).

##### Udržovací léčba

Jednotlivá dávka pramipexolu se má pohybovat v rozmezí od 0,264 mg báze (0,375 mg soli) do maximálně 3,3 mg báze (4,5 mg soli) denně. Během zvyšování dávky v pivotních studiích byla účinnost pozorována od denní dávky 1,1 mg báze (1,5 mg soli). Další úpravy dávky je nutno provést na základě klinické odpovědi a výskytu nežádoucích účinků. V klinických hodnoceních bylo přibližně 5 % pacientů léčeno dávkami nižšími než 1,1 mg báze (1,5 mg soli). U pokročilé Parkinsonovy nemoci mohou být dávky pramipexolu vyšší než 1,1 mg báze (1,5 mg soli) denně užitečné u pacientů, kde se předpokládá

snížení dávky levodopy. Doporučuje se snižovat dávkování levodopy v průběhu jak zvyšování dávek, tak i během udržovací léčby přípravkem SIFROL, a to v závislosti na reakci jednotlivých pacientů (viz bod 4.5).

#### Přerušeni léčby

Náhlé přerušeni dopaminergní léčby může vést k rozvoji neuroleptického maligního syndromu nebo abstinčního syndromu při vysazení dopaminového agonisty. Pramipexol je třeba postupně redukovat o 0,54 mg báze (0,75 mg soli) denně do dosažení denní dávky 0,54 mg báze (0,75 mg soli). Poté je nutno dávku snižovat o 0,264 mg báze (0,375 mg soli) denně (viz bod 4.4). Abstinční syndrom při vysazení dopaminového agonisty se může přesto při snižování dávky vyskytnout a před opětovným zahájením postupného snižování dávky může být nezbytné její přechodné zvýšení (viz bod 4.4).

#### Porucha funkce ledvin

Eliminace pramipexolu je závislá na renální funkci. Pro zahájení léčby se doporučuje následující schéma dávkování:

U pacientů s clearance kreatininu nad 50 ml/min není třeba snižovat denní dávku nebo četnost dávkování.

U pacientů s clearance kreatininu mezi 20 a 50 ml/min je nutno počáteční denní dávku přípravku SIFROL podat ve dvou rozdělených dávkách, zpočátku 0,088 mg báze (0,125 mg soli) dvakrát denně (0,176 mg báze/0,25 mg soli denně). Maximální denní dávka 1,57 mg báze pramipexolu (2,25 mg soli) nemá být překročena.

Pacientům s clearance kreatininu pod 20 ml/min je třeba denní dávku přípravku SIFROL podávat jednorázově, zpočátku v dávce 0,088 mg báze (0,125 mg soli) denně. Maximální denní dávka 1,1 mg báze pramipexolu (1,5 mg soli) nemá být překročena.

Pokud se funkce ledvin zhoršuje během udržovací léčby, denní dávka přípravku SIFROL má být snížena o stejné procento, o které klesla clearance kreatininu, tj. pokud clearance kreatininu poklesne o 30 %, pak má být denní dávka přípravku SIFROL snížena o 30 %. Pokud je clearance kreatininu mezi 20 a 50 ml/min, lze denní dávku podávat ve dvou rozdělených dávkách; pokud je clearance kreatininu nižší než 20 ml/min, lze denní dávku podávat v jedné denní dávce.

#### Porucha funkce jater

Úprava dávek u pacientů s poruchou funkce jater pravděpodobně není nutná, protože přibližně 90 % vstřebané léčivé látky je vylučováno ledvinami. Možný vliv jaterní insuficience na farmakokinetiku přípravku SIFROL však nebyl studován.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku SIFROL u dětí ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Použití přípravku SIFROL v indikaci Parkinsonovy nemoci u pediatrické populace není relevantní.

#### Syndrom neklidných nohou

Doporučená počáteční dávka přípravku SIFROL je 0,088 mg báze (0,125 mg soli) užívaná jednou denně 2-3 hodiny před spaním. Pro pacienty, u nichž je potřebná další symptomatická úleva, je možno dávku zvyšovat po každých 4-7 dnech do maxima 0,54 mg báze (0,75 mg soli) denně (jak je ukázáno v tabulce níže). Má být použita nejnižší účinná dávka (viz bod 4.4 *Augmentace (zhoršení příznaků syndromu neklidných nohou při dopaminergní léčbě)*).

Dávkovací schéma přípravku SIFROL		
Titrační krok	Dávka podávaná jednou denně večer (mg báze)	Dávka podávaná jednou denně večer (mg soli)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* je-li třeba		

Po 3měsíční léčbě je třeba zvážit odpověď pacienta a potřebu, zda v léčbě pokračovat. Jestliže je léčba přerušena na více než několik dní, má být dávkování znovu zahájeno postupným zvyšováním dávek dle tabulky výše.

#### Přerušeni léčby

Protože denní dávka při léčbě syndromu neklidných nohou nepřesáhne 0,54 mg báze (0,75 mg soli), SIFROL může být vysazen bez postupného snižování dávky. Ve 26týdenním placebem kontrolovaném hodnocení byl rebound fenomén symptomů RLS po náhlém přerušeni léčby (zhoršení závažnosti symptomů ve srovnání s výchozím stavem) pozorován u 10 % pacientů (14 ze 135). Napříč všemi dávkami byl zjištěn podobný účinek.

#### Porucha funkce ledvin

Eliminace pramipexolu je závislá na funkci ledvin. U pacientů s clearance kreatininu nad 20 ml/min není vyžadována redukce denní dávky.

Použití přípravku SIFROL nebylo zkoumáno u pacientů na hemodialýze nebo u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

#### Porucha funkce jater

Úprava dávky u pacientů s poruchou funkce jater není vyžadována, protože přibližně 90 % absorbované léčivé látky je vylučováno ledvinami.

#### Pediatrická populace

Podávání přípravku SIFROL dětem a dospívajícím ve věku do 18 let se vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti a účinnosti nedoporučuje.

#### Tourettův syndrom

#### Pediatrická populace

Užívání přípravku SIFROL se nepodporučuje u dětí a dospívajících ve věku do 18 let, protože účinnost a bezpečnost nebyly u této populace stanoveny. SIFROL se nesmí užívat u dětí nebo dospívajících s Tourettovým syndromem vzhledem k negativnímu poměru přínosu a rizika u tohoto syndromu (viz bod 5.1).

#### **Způsob podání**

Tablety se mají užívat perorálně, zapíjejí se vodou a mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla.

#### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při předepsání přípravku SIFROL pacientovi s poruchou funkce ledvin při Parkinsonově nemoci se doporučuje snížení dávky v souladu s bodem 4.2.

##### Halucinace

Halucinace jsou známé jako nežádoucí účinek léčby agonisty dopaminu s levodopou. Pacienti musí být informováni o možnosti výskytu halucinací (většinou zrakových).

##### Dyskineze

U pokročilé Parkinsonovy nemoci se při kombinované léčbě s levodopou může v průběhu počáteční titrace přípravku SIFROL objevit dyskineze. Pokud k tomu dojde, je třeba snížit dávku levodopy.

##### Dystonie

U pacientů s Parkinsonovou nemocí byla po zahájení léčby nebo postupném zvyšování dávky pramipexolu příležitostně hlášena axiální dystonie včetně antekolis, kamptokormie a pleurotonu (Pisa syndrom). Ačkoli dystonie může být symptomem Parkinsonovy nemoci, po snížení dávky nebo vysazení pramipexolu se symptomy u těchto pacientů zlepšily. Pokud dojde k dystonii, je třeba přehodnotit dopaminergní medikaci a zvážit úpravu dávky pramipexolu.

##### Náhlé upadnutí do spánku a somnolence

Pramipexol je spojován s výskytem somnolence a epizodami náhlého upadnutí do spánku, a to zejména u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Méně často byl hlášen náhlý nástup spánku během denních aktivit, v některých případech bez uvědomění či varovných příznaků. Pacienti musí být o této skutečnosti informováni a upozorněni na nutnou opatrnost při řízení nebo obsluze strojů během léčby přípravkem SIFROL. Pacienti, kteří zaznamenali somnolenci a/nebo epizody náhlého upadnutí do spánku, nesmí řídit ani obsluhovat stroje. Dále je nutno zvážit snížení dávek nebo ukončení léčby. Vzhledem k možným aditivním účinkům je nutná opatrnost v případech, kdy pacienti užívají jiné léčivé přípravky se sedativním účinkem nebo alkohol v kombinaci s pramipexolem (viz body 4.5, 4.7 a 4.8).

##### Poruchy kontroly impulzů

Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodů možnosti rozvoje poruch kontroly impulzů. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu, včetně přípravku SIFROL, se mohou rozvinout symptomy poruch kontroly impulzů včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitého a nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, je třeba zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

##### Mánie a delirium

Pacienti mají být pravidelně monitorováni z důvodu rozvoje mánie a deliria. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají být upozorněni, že u pacientů léčených pramipexolem se může objevit mánie a delirium. Pokud se tyto příznaky objeví, je třeba zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

##### Pacienti s psychotickými poruchami

Pacienti s psychotickým onemocněním mají být léčeni agonisty dopaminu pouze tehdy, pokud potenciální přínos převáží rizika. Je třeba se vyhnout současnému podávání antipsychotických léčivých přípravků s pramipexolem (viz bod 4.5).

##### Oftalmologické kontroly

V pravidelných intervalech nebo v případě poruchy zraku se doporučují oftalmologické kontroly.

### Závažné kardiovaskulární onemocnění

V případě závažného kardiovaskulárního onemocnění je třeba opatrnost. Z důvodu obecného rizika posturální hypotenze spojené s dopaminergní léčbou, a to zejména na počátku léčby, se doporučuje monitorovat krevní tlak.

### Neuroleptický maligní syndrom

Při náhlém přerušení dopaminergní léčby byly hlášeny příznaky připomínající neuroleptický maligní syndrom (viz bod 4.2).

### Abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

Syndrom DAWS byl hlášen u dopaminových agonistů včetně pramipexolu (viz bod 4.8). Při ukončení léčby u pacientů s Parkinsonovou nemocí má být dávka pramipexolu snižována postupně (viz bod 4.2). Omezené údaje ukazují, že pacienti s impulzivními poruchami a pacienti léčení vysokými denními dávkami a/nebo vysokými kumulativními dávkami dopaminových agonistů mohou být vystaveni vyššímu riziku rozvoje syndromu DAWS. Abstinenční příznaky při vysazení mohou zahrnovat apatii, úzkost, depresi, únavu, pocení a bolest a na levodopu nereagují. Pacienti mají být o možných abstinenčních příznacích při vysazení informováni před zahájením snižování dávky a před vysazením pramipexolu. Během snižování dávky a vysazování mají být pacienti pečlivě sledováni. V případě závažných a/nebo přetrvávajících abstinenčních příznaků lze zvážit opětovné přechodné podávání pramipexolu v nejnižší účinné dávce.

### Augmentace (zhoršení příznaků syndromu neklidných nohou při dopaminergní léčbě)

Při léčbě syndromu neklidných nohou pramipexolem může dojít k augmentaci. Augmentace se týká časnějšího nástupu symptomů večer (nebo dokonce odpoledne), zvýšení intenzity symptomů a rozšíření symptomů na další končetiny.

Riziko augmentace se může zvýšit s vyšší dávkou. Před léčbou mají být pacienti informováni, že může dojít k augmentaci, a mají být poučeni, aby kontaktovali svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky augmentace. Pokud je podezření na augmentaci, má se zvážit úprava dávky na nejnižší účinnou dávku nebo ukončení léčby pramipexolem (viz bod 4.2 a 4.8).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Vazba na plazmatické proteiny

Pramipexol se ve velmi malém rozsahu (< 20 %) váže na plazmatické proteiny a u člověka dochází k jeho zanedbatelné biotransformaci. Z těchto důvodů jsou nepravděpodobné interakce s jinými léčivými přípravky, které ovlivňují vazbu na plazmatické bílkoviny nebo vylučování biotransformací. Protože anticholinergika jsou vylučována zejména biotransformací, je potenciál pro interakce omezený, i když interakce s anticholinergiky nebyla studována. Nedochází k žádným farmakokinetickým interakcím se selegilinem a levodopou.

### Inhibitory/kompetitory aktivního renálního eliminačního transportu

Cimetidin snižoval renální clearance pramipexolu přibližně o 34 %, pravděpodobně inhibicí kationtového sekrečního transportního systému v renálních tubulech. Proto léčivé přípravky, které inhibují tuto aktivní renální cestu eliminace anebo jsou touto cestou eliminovány, jako je cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatin, chinin a prokainamid, mohou interagovat s pramipexolem, což vede ke snížení clearance pramipexolu. Pokud jsou tyto léčivé přípravky podávány současně s přípravkem SIFROL, je nutno zvážit snížení dávky pramipexolu.

### Kombinace s levodopou

Pokud se podává SIFROL v kombinaci s levodopou, doporučuje se během zvyšování dávky přípravku SIFROL dávku levodopy snížit a dávkování jiných antiparkinsonik udržovat konstantní.

V případech, kdy pacienti užívají jiné léčivé přípravky se sedativním působením nebo alkohol v kombinaci s pramipexolem, je vzhledem k možným aditivním účinkům nutná opatrnost (viz body 4.4, 4.7 a 4.8).

### Antipsychotické léčivé přípravky

Je třeba se vyhnout současnému podávání antipsychotických léčivých přípravků s pramipexolem (viz bod 4.4), např. jestliže může být očekáván antagonistický účinek.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Vliv na těhotenství a kojení nebyl u člověka zkoumán. Pramipexol nebyl teratogenní u potkanů a králíků, ale byl embryotoxický u potkanů v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3). SIFROL nemá být podáván během těhotenství, pokud to není zcela nutné, tj. jen pokud potenciální přínos ospravedlňuje případné riziko pro plod.

### Kojení

Protože léčba pramipexolem u člověka inhibuje sekreci prolaktinu, očekává se inhibice laktace. Vylučování pramipexolu do mateřského mléka nebylo u žen studováno. U potkanů byla radioaktivita související s léčivou látkou vyšší v mateřském mléce než v plazmě. Vzhledem k nedostatku údajů u člověka nemá být přípravek SIFROL podáván v období kojení. Pokud je však jeho užívání nevyhnutelné, je nutno kojení přerušit.

### Fertilita

Nebyly provedeny žádné studie vlivu na fertilitu u člověka. Ve studiích na zvířatech ovlivňoval pramipexol estrální cyklus a snižoval fertilitu samic, což lze u agonistů dopaminu očekávat. Tyto studie ale neprokázaly přímé nebo nepřímé škodlivé účinky, pokud se týká samčí fertility.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

SIFROL může mít výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Mohou se objevit halucinace nebo somnolence.

Pacienti léčení přípravkem SIFROL, u kterých dochází k somnolenci a/nebo k epizodám náhlého spánku, musí být informováni o tom, aby neřídili a nevykonávali aktivity, kde zhoršená pozornost může vystavit je samotné nebo jejich okolí riziku závažného poranění nebo úmrtí (např. při obsluze strojů), a to do té doby, dokud takové opakující se epizody a somnolence nevymizí (viz též body 4.4, 4.5 a 4.8).

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Na základě analýzy souhrnu placebem kontrolovaných hodnocení, která zahrnovala celkem 1 923 pacientů léčených pramipexolem a 1 354 pacientů léčených placebem, byly v obou skupinách často hlášeny nežádoucí účinky léčiva. 63 % pacientů léčených pramipexolem a 52 % pacientů léčených placebem ohlásilo nejméně jeden nežádoucí účinek léčiva.

Většina nežádoucích účinků léčiva se obvykle objeví v časně fázi léčby a většinou vymizí i v případě, že léčba pokračuje.

Nežádoucí účinky jsou rozdělené do tříd orgánových systémů podle frekvence výskytu (počet pacientů, u kterých se očekává výskyt nežádoucího účinku) za použití následujících kritérií: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

#### Parkinsonova nemoc, nejčastější nežádoucí účinky

Nejčastěji ( $\geq 5\ %$ ) hlášenými nežádoucími účinky léčiva u pacientů s Parkinsonovou nemocí, častějšími po podání pramipexolu než po podání placeba, byly nauzea, dyskineze, hypotenze, závratě, somnolence, insomnie, zácpa, halucinace, bolest hlavy a únava. Výskyt somnolence se zvyšuje s dávkami vyššími než 1,5 mg soli pramipexolu denně (viz bod 4.2). Častějším nežádoucím účinkem léčiva při kombinaci s levodopou byla dyskineze. Hypotenze se může vyskytnout na začátku léčby, zvláště pokud je pramipexol titrován příliš rychle.

Tabulka 1: Parkinsonova nemoc

<b>Orgánový systém</b>	<b>Velmi časté (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Méně časté (<math>\geq 1/1\ 000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Vzácné (<math>\geq 1/10\ 000</math> až <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Není známo</b>
Infekce a infestace			pneumonie		
Endokrinní poruchy			nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu <sup>1</sup>		
Psychiatrické poruchy		insomnie halucinace abnormální sny zmatenost  behaviorální symptomy poruch kontroly impulzů a nutkavé chování	nutkavé nakupování patologické hráčství neklid hypersexualita bludy porucha libida paranoia delirium záchvatovité přejídání <sup>1</sup> hyperfagie <sup>1</sup>	mánie	
Poruchy nervového systému	somnolence závratě dyskineze	bolest hlavy	náhlé upadnutí do spánku amnézie hyperkineze synkopa		
Poruchy oka		postižení zraku včetně diplopie rozmazané vidění			



		snížení zrakové ostrosti			
Srdeční poruchy			srdeční selhání <sup>1</sup>		
Cévní poruchy		hypotenze			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			dyspnoe škytavka		
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zácpa zvracení			
Poruchy kůže a podkožní tkáně			hypersenzitivita pruritus vyrážka		
Poruchy reprodukčního systému a prsu				spontánní erekce penisu	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava periferní edém			abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty včetně apatie, úzkosti, deprese, únavy, pocení a bolesti
Vyšetření		snížení tělesné hmotnosti včetně snížení chuti k jídlu	zvýšení tělesné hmotnosti		

<sup>1</sup> Tento nežádoucí účinek byl zjištěn na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh. S jistotou 95 % není údaj v kategorii frekvence výskytu větší než „méně časté“, ale může být nižší. Přesný odhad frekvence není možný, protože nežádoucí účinek nebyl uveden v databázi klinického hodnocení u 2 762 pacientů s Parkinsonovou nemocí léčených pramipexolem.

#### Syndrom neklidných nohou, nejčastější nežádoucí účinky

Nejčastěji (≥ 5 %) hlášenými nežádoucími účinky léčiva u pacientů se syndromem neklidných nohou léčených pramipexolem byly nauzea, bolest hlavy, závratě a únava. Nauzea a únava byly častěji hlášeny u žen léčených přípravkem SIFROL (20,8 % a 10,5 %, v tomto pořadí) ve srovnání s muži (6,7 % a 7,3 %, v tomto pořadí).

Tabulka 2: Syndrom neklidných nohou

Orgánový systém	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)	Není známo
Infekce a infestace			pneumonie <sup>1</sup>		
Endokrinní poruchy			nepřiměřená sekrece		

			antidiuretického hormonu <sup>1</sup>		
Psychiatrické poruchy		insomnie abnormální sny	neklid zmatenost halucinace porucha libida bludy <sup>1</sup> hyperfagie <sup>1</sup> paranoia <sup>1</sup> mánie <sup>1</sup> delirium <sup>1</sup> behaviorální symptomy poruch kontroly impulzů a nutkavé chování <sup>1</sup> (jako je: nutkavé nakupování, patologické hráčství, hypersexualita, záchvatovité přejídání)		
Poruchy nervového systému	augmentace (zhoršení příznaků syndromu neklidných nohou při dopaminergní léčbě)	bolest hlavy závratě somnia	náhlé upadnutí do spánku synkopa dyskineze amnézie <sup>1</sup> hyperkineze <sup>1</sup>		
Poruchy oka			postižení zraku včetně snížení zrakové ostrosti diplopie rozmazané vidění		
Srdeční poruchy			srdeční selhání <sup>1</sup>		
Cévní poruchy			hypotenze		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			dyspnoe škytavka		
Gastrointestinální poruchy	nauzea	zácpa zvracení			
Poruchy kůže a podkožní tkáň			hypersenzitivita pruritus vyrážka		
Poruchy reprodukčního systému a prsu				spontánní erekce penisu	

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		únava	periferní edém		abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty včetně apatie, úzkosti, deprese, únavy, pocení a bolesti
Vyšetření			snížení tělesné hmotnosti včetně snížení chuti k jídlu zvýšení tělesné hmotnosti		

<sup>1</sup> Tento nežádoucí účinek byl zjištěn na základě zkušeností po uvedení přípravku na trh. S jistotou 95 % není údaj v kategorii frekvence výskytu větší než „méně časté“, ale může být nižší. Přesný odhad frekvence není možný, protože nežádoucí účinek nebyl uveden v databázi klinického hodnocení u 1 395 pacientů se syndromem neklidných nohou léčených pramipexolem.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Somnolence

Pramipexol je často spojován se somnolencí a méně často byl spojován s nadměrnou denní spavostí a epizodami náhlého upadnutí do spánku (viz také bod 4.4).

##### Poruchy libida

Pramipexol může být méně často spojován s poruchami libida (zvýšení nebo snížení).

##### Poruchy kontroly impulzů

U pacientů léčených agonisty dopaminu včetně přípravku SIFROL se mohou rozvinout symptomy jako patologické hráčství, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé utrácení nebo nakupování a záchvatovitě a nutkavé přejídání (viz bod 4.4).

V průřezovém, retrospektivním sledování a případové studii zahrnující 3 090 pacientů s Parkinsonovou nemocí mělo 13,6 % všech pacientů, kteří dostali dopaminergní nebo nedopaminergní léčbu, během posledních 6 měsíců symptomy poruchy kontroly impulzů. Pozorované manifestace zahrnují patologické hráčství, nutkavé nakupování, záchvatovitě přejídání a nutkavé sexuální chování (hypersexualita). Možné nezávislé rizikové faktory pro poruchy kontroly impulzů zahrnují dopaminergní léčbu a vyšší dávky dopaminergních léků, mladší věk ( $\leq 65$  let), pacient není ženatý/vdaná a hráčské chování v rodinné anamnéze hlášené samotným pacientem.

##### Abstinenční syndrom při vysazení dopaminového agonisty

Při snižování dávky nebo ukončení podávání dopaminových agonistů, včetně pramipexolu, se mohou objevit nemotorické nežádoucí účinky. Příznaky zahrnují apatii, úzkost, depresi, únavu, pocení a bolest (viz bod 4.4).

### Srdeční selhání

U pacientů s pramipexolem bylo hlášeno v klinických studiích a při sledování po uvedení na trh srdeční selhání. Ve farmakoepidemiologické studii bylo podávání pramipexolu spojeno se zvýšením rizika srdečního selhání ve srovnání se skupinou, které nebyl pramipexol podáván (pozorovaný poměr rizik 1,86; 95 % CI; 1,21-2,85).

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

Nejsou žádné klinické zkušenosti s masivním předávkováním. Očekávané nežádoucí účinky by měly vztah k farmakodynamickému profilu agonistů dopaminu, včetně nauzey, zvracení, hyperkineze, halucinací, agitovanosti a hypotenze. Pro případ předávkování agonistou dopaminu není k dispozici žádné zavedené antidotum. Pokud jsou přítomny příznaky stimulace centrálního nervového systému, může být indikováno podání neuroleptického přípravku. Zvládnutí předávkování může vyžadovat obecná podpůrná opatření spolu s laváží žaludku, intravenózním podáním tekutin, podáním aktivního uhlí a monitorováním elektrokardiogramu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsonika, agonisté dopaminu, ATC kód: N04BC05

#### Mechanismus účinku

Pramipexol je agonista dopaminu, který se s vysokou selektivitou a specifitou váže na dopaminové receptory podskupiny D<sub>2</sub>, z nichž má přednostní afinitu k receptorům D<sub>3</sub>, a má plnou vnitřní aktivitu.

Pramipexol zmírňuje parkinsonické motorické deficity stimulací receptorů dopaminu ve striatu. Studie na zvířatech ukázaly, že pramipexol inhibuje syntézu dopaminu, jeho uvolňování a přeměnu.

Mechanismus účinku pramipexolu při léčbě syndromu neklidných nohou není známý. Neurofarmakologický náález nasvědčuje zapojení primárního dopaminergního systému.

#### Farmakodynamické účinky

U zdravých dobrovolníků byl pozorován pokles prolaktinu závislý na dávce. V klinickém hodnocení u zdravých dobrovolníků, kde byly SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním titrovány rychleji (každé 3 dny), než je doporučených až 3,15 mg báze pramipexolu (4,5 mg soli) denně, bylo pozorováno zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence. U pacientů ve studiích takový účinek pozorován nebyl.

### Klinická účinnost a bezpečnost u Parkinsonovy nemoci

Pramipexol u pacientů zmírňuje projevy a příznaky idiopatické Parkinsonovy nemoci. Placebem kontrolovaná klinická hodnocení zahrnovala přibližně 1 800 pacientů léčených pramipexolem ve stadiu I-V dle Hoehnové a Yahra. Z těchto pacientů bylo přibližně 1 000 pacientů v pokročilejších stadiích současně léčeno levodopou a mělo motorické komplikace.

Při časně a pokročilé Parkinsonově nemoci byla účinnost pramipexolu v kontrolovaných klinických hodnoceních po dobu přibližně šest měsíců stálá. V otevřených pokračovacích hodnoceních, která trvala déle než tři roky, nedošlo ke známkám poklesu účinnosti.

V kontrolovaném dvojitě zaslepeném klinickém hodnocení, které trvalo dva roky, zahájení léčby pramipexolem významně oddálilo nástup motorických komplikací a snížilo jejich výskyt v porovnání se zahájením léčby levodopou. Toto oddálení motorických komplikací pramipexolem by mělo být zvaženo proti většímu zlepšení motorických funkcí při levodopě (měřeno průměrnou změnou skóre UPDRS). Celkový výskyt halucinací a somnolence byl obecně vyšší ve fázi navyšování dávky v pramipexolové skupině. Během udržovací fáze však nebyl žádný významný rozdíl. Tyto skutečnosti je třeba při zahajování léčby pramipexolem u pacientů s Parkinsonovou nemocí zvažovat.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem SIFROL u všech podskupin pediatrické populace s Parkinsonovou nemocí (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

### Klinická účinnost a bezpečnost u syndromu neklidných nohou

Účinnost pramipexolu byla hodnocena ve čtyřech klinických hodnoceních kontrolovaných placebem u přibližně 1 000 pacientů se středně těžkým až velmi těžkým idiopatickým syndromem neklidných nohou.

Základem pro posouzení účinnosti byly průměrné změny od výchozích hodnot ve škále IRLS (Restless Legs Syndrome Rating Scale) a ve škále CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement). U obou hodnocených veličin byly pozorovány statisticky významné změny ve srovnání s placebem ve skupinách s dávkami pramipexolu 0,25 mg, 0,5 mg a 0,75 mg soli pramipexolu. Po 12 týdnech léčby se výchozí skóre IRLS zlepšilo z 23,5 na 14,1 bodů pro placebo a z 23,4 na 9,4 bodů pro pramipexol (dávky sloučeny). Upravený průměrný rozdíl byl -4,3 bodu (CI 95 % -6,4; -2,1 bodu, p-hodnota < 0,0001). CGI-I podíly respondentů (zlepšený, velice zlepšený) byly 51,2 % pro placebo a 72,0 % pro pramipexol (rozdíl 20 % CI 95 %: 8,1 %; 31,8 %, p < 0,0005). Účinnost byla pozorována již při dávce 0,088 mg báze (0,125 mg soli) denně po prvním týdnu léčby.

SIFROL významně redukoval počet periodických pohybů končetin během času na lůžku v placebem kontrolované polysomnografické studii trávající přes 3 týdny.

Dlouhodobější účinnost byla hodnocena v placebem kontrolovaném klinickém hodnocení. Po 26 týdnech léčby byla upravená průměrná hodnota snížení celkového skóre IRLS 13,7 bodu pro skupinu s pramipexolem a 11,1 bodu pro placebovou skupinu se statisticky významným (p = 0,008) průměrným léčebným rozdílem -2,6. CGI-I podíly respondentů (více zlepšený, velice zlepšený) byly 50,3 % (80/159) pro placebo a 68,5 % (111/162) pro pramipexol (p = 0,001), což odpovídá počtu 6 pacientů potřebných léčit (NNT) (CI 95 %: 3,5; 13,4).

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem SIFROL u jedné nebo více podskupin pediatrické populace se syndromem neklidných nohou (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

#### Klinická účinnost a bezpečnost u Tourettova syndromu

Účinnost pramipexolu (0,0625-0,5 mg/denně) u pediatrických pacientů ve věku 6-17 let s Tourettovým syndromem byla hodnocena v 6týdenní, dvojitě zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studii s flexibilním dávkováním. Celkem 63 pacientů bylo randomizováno (43 byl podáván pramipexol, 20 placebo). Primárním cílovým parametrem byla změna od výchozích hodnot skóre TTS (Total Tic Score) na škále Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Nebyl pozorován žádný rozdíl u pramipexolu ve srovnání s placebem ani pro primární cílový parametr, ani pro sekundární cílové parametry účinnosti, včetně celkového skóre YGTSS, Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression (CGI-I) nebo Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Nežádoucí příhody vyskytující se nejméně u 5 % pacientů ve skupině s pramipexolem a častěji u pacientů léčených pramipexolem než u pacientů užívajících placebo byly: bolest hlavy (27,9 %, placebo 25,0 %), somnolence (7,0 %, placebo 5,0 %), nauzea (18,6 %, placebo 10,0 %), zvracení (11,6 %, placebo 0,0 %), bolest v horní části břicha (7,0 %, placebo 5,0 %), ortostatická hypotenze (9,3 %, placebo 5,0 %), myalgie (9,3 %, placebo 5,0 %), poruchy spánku (7,0 %, placebo 0,0 %), dyspnoe (7,0 %, placebo 0,0 %) a infekce horních cest dýchacích (7,0 %, placebo 5,0 %). Další významné nežádoucí příhody vedoucí k přerušení medikace ve studii u pacientů užívajících pramipexol byly stav zmatenosti, poruchy řeči a zhoršení stavu (viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Pramipexol je po perorálním podání rychle a kompletně absorbován. Absolutní biologická dostupnost je vyšší než 90 % a maximální plazmatické koncentrace se objevují po 1 až 3 hodinách. Současné podávání s jídlem nesnížilo rozsah absorpce pramipexolu, ale rychlost absorpce byla snížena. Pramipexol má lineární kinetiku a malou variabilitu plazmatických hladin mezi jednotlivými pacienty.

### Distribuce

U člověka je vazba pramipexolu na proteiny velmi nízká (< 20 %) a distribuční objem je vysoký (400 l). U potkanů byly pozorovány vysoké koncentrace v mozkové tkáni (přibližně osminásobné ve srovnání s plazmou).

### Biotransformace

Pramipexol je u člověka metabolizován pouze v malé míře.

### Eliminace

Hlavní cestou eliminace je renální vylučování nezměněného pramipexolu. Přibližně 90 % dávky označené <sup>14</sup>C je vyloučeno ledvinami, zatímco méně než 2 % se nachází ve stolici. Celková clearance pramipexolu je přibližně 500 ml/min a renální clearance je přibližně 400 ml/min. Eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) kolísá od 8 hodin u mladých jedinců do 12 hodin u starších jedinců.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Studie toxicity po opakovaném podávání ukázaly, že pramipexol vykazuje funkční účinky, které zahrnují zejména CNS a reprodukční systém samic a pravděpodobně vyplývají z nadměrného farmakodynamického účinku pramipexolu.

Poklesy diastolického a systolického tlaku a srdeční frekvence byly zaznamenány u miniprasat a u opic byl zaznamenán sklon k hypertenzivnímu účinku.

Možné účinky pramipexolu na reprodukční funkce byly zkoumány u potkanů a králíků. Pramipexol nebyl teratogenní u potkanů a králíků, ale byl embryotoxický u potkanů v dávkách toxických pro matky. Vzhledem k selekci zvířecích druhů a omezení zkoumaných parametrů nebyly nežádoucí účinky pramipexolu na graviditu a samčí plodnost úplně objasněny.

U potkanů bylo pozorováno zpoždění v sexuálním vývoji (tj. oddělení předkožky a otevření pochvy). Relevance pro člověka není známa.

Pramipexol nebyl genotoxický. Ve studii kancerogenity se vyvinula u samic potkanů hyperplazie Leydigových buněk a adenomy, což se vysvětluje inhibičním účinkem pramipexolu na prolaktin. Toto zjištění není klinicky relevantní u člověka. Stejná studie též ukázala, že v dávce 2 mg/kg (soli) a vyšší byl pramipexol spojen s degenerací sítnice u albinotických potkanů. Poslední nálezy nebyly pozorovány ani u pigmentovaných potkanů, ani ve dvouleté studii kancerogenity u albinotických myši, ani u žádného jiného zkoumaného druhu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Mannitol  
Kukuřičný škrob  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Povidon (K 25)  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC-Al blistry  
Jeden blistr obsahuje 10 tablet.  
Krabíčka obsahující 3 nebo 10 blistrů (30 nebo 100 tablet)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

SIFROL 0,088 mg tablety  
EU/1/97/050/001-002

SIFROL 0,18 mg tablety  
EU/1/97/050/003-004

SIFROL 0,35 mg tablety  
EU/1/97/050/011-012

SIFROL 0,7 mg tablety  
EU/1/97/050/005-006

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14. října 1997  
Datum posledního prodloužení registrace: 14. října 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

03/2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.