

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

SIFROL 0,26 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
SIFROL 0,52 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
SIFROL 1,05 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
SIFROL 1,57 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
SIFROL 2,1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
SIFROL 2,62 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
SIFROL 3,15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### SIFROL 0,26 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 0,375 mg, což odpovídá pramipexolum 0,26 mg.

### SIFROL 0,52 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 0,75 mg, což odpovídá pramipexolum 0,52 mg.

### SIFROL 1,05 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 1,5 mg, což odpovídá pramipexilum 1,05 mg.

### SIFROL 1,57 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 2,25 mg, což odpovídá pramipexolum 1,57 mg.

### SIFROL 2,1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 3 mg, což odpovídá pramipexolum 2,1 mg.

### SIFROL 2,62 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 3,75 mg, což odpovídá pramipexolum 2,62 mg.

### SIFROL 3,15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje pramipexoli dihydrochloridum monohydricum 4,5 mg, což odpovídá pramipexolum 3,15 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 s prodlouženým uvolňováním.

### SIFROL 0,26 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Tablety jsou bílé až téměř bílé, kulaté se zkosenými hranami a vyraženým kódem (na jedné straně kód P1 a na druhé straně symbol společnosti Boehringer Ingelheim).

SIFROL 0,52 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Tablety jsou bílé až téměř bílé, kulaté se zkosenými hranami a vyraženým kódem (na jedné straně kód P2 a na druhé straně symbol společnosti Boehringer Ingelheim).

SIFROL 1,05 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Tablety jsou bílé až téměř bílé, oválné s vyraženým kódem (na jedné straně kód P3 a na druhé straně symbol společnosti Boehringer Ingelheim).

SIFROL 1,57 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Tablety jsou bílé až téměř bílé, oválné a s vyraženým kódem (na jedné straně kód P12 a na druhé straně symbol společnosti Boehringer Ingelheim).

SIFROL 2,1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Tablety jsou bílé až téměř bílé, oválné s vyraženým kódem (na jedné straně kód P4 a na druhé straně symbol společnosti Boehringer Ingelheim).

SIFROL 2,62 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Tablety jsou bílé až téměř bílé, oválné a s vyraženým kódem (na jedné straně kód P13 a na druhé straně symbol společnosti Boehringer Ingelheim).

SIFROL 3,15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Tablety jsou bílé až téměř bílé, oválné a s vyraženým kódem (na jedné straně kód P5 a na druhé straně symbol společnosti Boehringer Ingelheim).

## 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“ fluktuace).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním jsou určeny k podávání pramipexolu jednou denně.

#### Zahajovací léčba

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

| Schéma zvyšování dávky přípravku SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním |                       |                       |
|--|-----------------------|-----------------------|
| Týden  | Denní dávka (mg báze) | Denní dávka (mg soli) |
| 1  | 0,26                  | 0,375                 |
| 2  | 0,52                  | 0,75                  |
| 3  | 1,05                  | 1,5                   |

Pokud je třeba dávku dále zvýšit, je nutno denní dávku navyšovat o 0,52 mg báze (0,75 mg soli) v týdenních intervalech až do maximální dávky 3,15 mg báze (4,5 mg soli) denně. Je však třeba poznamenat, že výskyt somnolence narůstá při dávkách vyšších než 1,05 mg báze (1,5 mg soli) denně (viz bod 4.8).

Pacienti již užívající tablety SIFROL mohou být přes noc převedeni na SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním ve stejné denní dávce. Po převedení na SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním lze dávku upravit podle terapeutické odpovědi pacienta (viz bod 5.1).

#### Udržovací léčba

Jednotlivá dávka pramipexolu se má pohybovat v rozmezí od 0,26 mg báze (0,375 mg soli) do maximálně 3,15 mg báze (4,5 mg soli) denně. Během zvyšování dávky v pilotních studiích byla účinnost pozorována od denní dávky 1,05 mg báze (1,5 mg soli). Další úpravy dávky je nutno provést na základě klinické odpovědi a výskytu nežádoucích účinků. V klinických studiích bylo přibližně 5 % pacientů léčeno dávkami nižšími než 1,05 mg báze (1,5 mg soli). U pokročilé Parkinsonovy nemoci mohou být dávky pramipexolu vyšší než 1,05 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).

#### Vynechaná dávka

Při vynechání dávky musí být přípravek SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním podán během 12 hodin po dávce v pravidelném režimu. Pokud uplyne 12 hodin, opomenutá dávka se musí vynechat a další dávka se podá následující den podle pravidelného dávkovacího režimu.

#### Přerušeni léčby

Náhlé přerušeni dopaminergní léčby může vést k rozvoji neuroleptického maligního syndromu nebo abstinenčního syndromu při vysazení dopaminového agonisty. Pramipexol je třeba postupně redukovat o 0,52 mg báze (0,75 mg soli) denně do dosažení denní dávky 0,52 mg báze (0,75 mg soli). Poté je nutno dávku snižovat o 0,26 mg báze (0,375 mg soli) denně (viz bod 4.4). Abstinenční 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

Vylučování pramipexolu je závislé na renální funkci. Doporučuje se 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 30 a 50 ml/min by měla být léčba zahájena dávkou 0,26 mg přípravku SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním každý druhý den. Je nutná opatrnost a pečlivé zhodnocení terapeutické odpovědi a snášenlivosti po jednom týdnu podávání před zvýšením na dávku jednou denně. Jestliže je další zvýšení dávky nezbytné, dávky musí být zvyšovány v týdenních intervalech o 0,26 mg báze pramipexolu až do maximální dávky 1,57 mg báze pramipexolu (2,25 mg soli) denně.

Léčba pacientů s clearance kreatininu pod 30 ml/min přípravkem SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním se nedoporučuje, protože pro tuto skupinu pacientů nejsou dostupné žádné údaje. Je nutno zvážit podávání tablet SIFROL.

Pokud klesá funkce ledvin během udržovací terapie, je třeba dodržovat výše uvedená doporučení.

#### 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 nebyla stanovena. Použití přípravku SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním v indikaci Parkinsonovy nemoci u pediatrické populace není relevantní.

#### **Způsob podání**

Tablety se musí polykat celé, zapíjejí se vodou a nesmí se žvýkat, dělit nebo drtit. Tablety mohou být užívány s jídlem nebo bez jídla a musí se brát každý den ve stejnou dobu.

#### **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 mohou v průběhu počáteční titrace přípravku SIFROL objevit dyskineze. Pokud k tomu dojde, je třeba snížit dávku levodopy.

#### Dystonie

U některých pacientů s Parkinsonovou nemocí byla po zahájení léčby nebo postupném zvyšování dávky pramipexolu 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 varujících 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 spavost 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 bod 4.8).

#### Impulzivní poruchy

Pacienti by měli být pravidelně monitorováni z důvodů možnosti rozvoje impulzivních poruch. Pacienti a jejich ošetřovatelé by měli být upozorněni, že u pacientů léčených agonisty dopaminu, včetně přípravku SIFROL, se mohou rozvinout symptomy impulzivních poruch včetně patologického hráčství, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého utrácení nebo nakupování, záchvatovitého a

nutkavého přejídání. Pokud se tyto příznaky objeví, mělo by se zvážit snížení dávky nebo postupné vysazení přípravku.

#### Mánie a delirium

Pacienti by měli být pravidelně monitorováni z důvodu rozvoje mánie a deliria. Pacienti a jejich ošetřovatelé by měli být upozorněni, že u pacientů léčených pramipexolem se může objevit mánie a delirium. Pokud se tyto příznaky objeví, mělo by se 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 abstinčních 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 abstinčních příznaků lze zvážit opětovné přechodné podávání pramipexolu v nejnižší účinné dávce.

#### Zbytky ve stolici

Někteří pacienti hlásili zbytky ve stolici, které se podobaly neporušenému přípravku SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním. Pokud pacienti toto nahlásí, lékař by měl znovu vyhodnotit odpověď pacienta na léčbu.

### **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. Nedochozí 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 vylučovací cestu anebo jsou touto cestou vylučovány, jako je cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatina, 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 lidí zkoumán. Pramipexol nebyl teratogenní u potkanů a králíků, ale byl embryotoxický u potkanů v dávkách toxických pro matku (viz bod 5.3). SIFROL by neměl 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 by neměl být přípravek SIFROL podáván během kojení. Avšak pokud je 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 velký vliv na schopnost řídit a 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 studií, které zahrnuly celkem 1778 pacientů s Parkinsonovou nemocí léčených pramipexolem a 1297 pacientů léčených placebem, byly v obou

skupinách hlášeny nežádoucí účinky opakovaně. 67 % pacientů léčených pramipexolem a 54 % pacientů léčených placebem ohlásilo nejméně jeden nežádoucí účinek po léku.

Většina nežádoucích účinků 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 ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Nejčastěji ( $\geq 5\ %$ ) hlášenými nežádoucími účinky u pacientů s Parkinsonovou nemocí, častější po podání pramipexolu než po podání placeba, byly nauzea, dyskineze, hypotenze, závratě, somnolence, nespavost, 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 při kombinaci s levodopou byla dyskineze. Hypotenze se může vyskytnout na začátku léčby, zvláště pokud je pramipexol titrován příliš rychle.

| 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 <1/1000) | Není známo  |
|--|------------------------------------|---|---|-------------------------------|---|
| Infekce a infestace                        |                                    |   | pneumonie   |                               |   |
| Endokrinní poruchy                         |                                    |   | nepřiměřená sekrece antidiuretického hormonu <sup>1</sup>   |                               |   |
| Psychiatrické poruchy                      |                                    | insomnie<br>halucinace<br>abnormální sny<br>zmatenost<br><br>behaviorální symptomy poruch kontroly<br>impulzivity a nutkavé chování | nutkavé nakupování<br>patologické hráčství<br>neklid<br>hypersexualita<br>bludy<br>porucha libida<br>paranoia<br>delirium<br>záchvatovité přejídání <sup>1</sup><br>hyperfagie <sup>1</sup> | mánie                         |   |
| Poruchy nervového systému                  | somnolence<br>závratě<br>dyskineze | bolest hlavy  | náhlé upadnutí do spánku<br>amnézie<br>hyperkineze<br>synkopa   |                               |   |
| Poruchy oka                                |                                    | zhoršení zraku<br>včetně diplopie<br>rozmazané vidění<br>snížení zrakové ostrosti   |   |                               |   |
| Srdeční poruchy                            |                                    |   | srdeční selhání <sup>1</sup>  |                               |   |
| Cévní poruchy                              |                                    | Hypotenze   |   |                               |   |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy |                                    |   | dyspnoe<br>škytavka   |                               |   |
| Gastrointestinální poruchy                 | nauzea                             | zácpa<br>zvracení   |   |                               |   |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň               |                                    |   | hypersenzitivita<br>pruritus<br>vyrážka   |                               |   |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace  |                                    | únava<br>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.

### 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).

#### Impulzivní poruchy

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 3090 pacientů s Parkinsonovou nemocí, mělo 13,6 % všech pacientů, kteří dostali dopaminergní nebo nedopaminergní léčbu, během posledních 6 měsíců impulzivní poruchy. Pozorované manifestace zahrnují patologické hráčství, nutkavé nakupování, záchvatovitě přejídání a nutkavé sexuální chování (hypersexualita). Možné nezávislé rizikové faktory pro impulzivní poruchy zahrnují dopaminergní léčbu a vyšší dávky dopaminergních léků, mladší věk ( $\leq 65$  let), pacient není ženatý/vdaná a hráčské chování v rodinné anamnéze.

#### Abstinční 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, agitovanost 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 specificitou 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.

#### Farmakodynamické účinky

U zdravých dobrovolníků byl pozorován pokles prolaktinu závislý na dávce. V klinické studii u zdravých dobrovolníků, kde byly SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním titrovány rychleji (každé 3 dny) než je doporučeno u 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 kontrolované klinické studie zahrnovaly přibližně 1800 pacientů léčených pramipexolem ve stadiu I – V dle Hoehnové a Yahra. Kromě těchto bylo přibližně 1000 pacientů v pokročilejších stadiích současně léčeno levodopou a mělo motorické komplikace.

Při časně a pokročilé Parkinsonově nemoci byla účinnost pramipexolu v kontrolovaných klinických studiích po dobu přibližně šest měsíců stálá. V otevřených pokračujících studiích, které trvaly déle než tři roky, nedošlo ke známkám poklesu účinnosti. V kontrolované dvojité zaslepené klinické studii, která trvala 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 zváženo 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.

Bezpečnost a účinnost přípravku SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním při léčbě Parkinsonovy nemoci byla hodnocena v mezinárodním klinickém hodnocení, které se skládalo ze tří randomizovaných kontrolovaných studií. Dvě studie byly provedeny u pacientů s časnou Parkinsonovou nemocí a jedna studie byla provedena u pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí.

Převaha přípravku SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním oproti placebo byla prokázána po 18 týdnech léčby jak v primárních (Část II+III skóre UPDRS) tak klíčových sekundárních cílech účinnosti (CGI-I a PGI-I podíl respondentů) v dvojité zaslepené placebem kontrolované studii

zahrnující celkem 539 pacientů s časnou Parkinsonovou nemocí. Setrvání účinnosti bylo prokázáno u pacientů léčených po dobu 33 týdnů. SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním nebyly horší než tablety pramipexolu s okamžitým uvolňováním při hodnocení Části II+III skóre UPDRS v 33. týdnu.

V dvojité zaslepené placebem kontrolované studii zahrnující celkem 517 pacientů s pokročilou Parkinsonovou nemocí, kteří byli současně léčeni levodopou, byla prokázána superiorita přípravku SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním oproti placebo po 18 týdnech léčby jak v primárních (Část II+III skóre UPDRS), tak klíčových sekundárních (off-time) cílech účinnosti.

Účinnost a snášenlivost převodu přes noc z tablet SIFROL na tablety SIFROL s prodlouženým uvolňováním ve stejné denní dávce byla hodnocena v dvojité zaslepené klinické studii u pacientů s časnou Parkinsonovou nemocí.

Účinnost se udržela u 87 ze 103 pacientů převedených na SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním. Z těchto 87 pacientů 82,8 % nezměnilo svou dávku, 13,8 % zvýšilo a 3,4 % snížilo dávku.

U poloviny ze 16 pacientů, kteří nevyhověli kritériu pro udržení účinnosti v části II+III skóre UPDRS, nebyla změna z výchozího stavu považována za klinicky významnou.

Pouze jeden pacient převedený na SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním zaznamenal nežádoucí účinek vedoucí k ukončení léčby.

### 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 dětí 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 %.

Ve studii fáze I, kdy byly hodnoceny tablety pramipexolu s okamžitým i prodlouženým uvolňováním ve stavu nalačno, byly minimální a maximální plazmatické koncentrace ( $C_{\min}$ ,  $C_{\max}$ ) a expozice (AUC) po stejné denní dávce přípravku SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním podávané jednou denně, a tablet SIFROL podávaných třikrát denně, rovnocenné.

Podávání jednou denně u přípravku SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním způsobuje méně časté kolísání plazmatické koncentrace pramipexolu v průběhu 24 hodin ve srovnání s podáváním tablet pramipexolu s okamžitým uvolňováním třikrát denně.

Maximální plazmatické koncentrace se objevují asi 6 hodin po podání přípravku SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním jednou denně. Rovnovážný stav expozice je dosažen nejpozději po 5 dnech nepřetržitého dávkování.

Současné podávání s jídlem obecně neovlivňuje biologickou dostupnost pramipexolu. Příjem potravy s vysokým obsahem tuku způsobil zvýšení maximální koncentrace ( $C_{\max}$ ) asi o 24 % po podání jednotlivé dávky a asi o 20 % po podání vícenásobných dávek u zdravých dobrovolníků a zpoždění asi o 2 hodiny v čase do dosažení maximální koncentrace. Celková expozice (AUC) nebyla ovlivněna současným příjmem jídla. Zvýšení  $C_{\max}$  není považováno za klinicky významné. Ve studiích fáze III, které stanovily bezpečnost a účinnost přípravku SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním, byli pacienti poučeni o užívání tablet bez ohledu na příjem jídla.

Zatímco tělesná hmotnost nemá žádný vliv na AUC, byl zjištěn vliv na distribuční objem a tím na maximální koncentraci  $C_{\max}$ . Tělesná hmotnost nižší než 30 kg vede ke zvýšení  $C_{\max}$  o 45 %. Nicméně

ve fázi III studie u pacientů s Parkinsonovou nemocí nebyl zjištěn žádný klinicky významný vliv tělesné hmotnosti na terapeutický efekt a toleranci přípravku SIFROL tablety s prodlouženým uvolňováním.

Pramipexol má lineární kinetiku a malou variabilitu plazmatických hladin mezi jednotlivými pacienty.

#### Distribuce

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

#### Biotransformace

Pramipexol je u lidí 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 hypotenzivnímu 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 samců potkanů hyperplazie Leydigových buněk a adenomy, což se vysvětluje prolaktin inhibičním účinkem pramipexolu. Toto zjištění nemá klinický význam 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 nález nebyl pozorován ani u pigmentovaných potkanů, ani ve dvouleté studii kancerogenity u albinotických myší, ani u žádného jiného zkoumaného druhu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Hypromelosa 2208

Kukuřičný škrob

Karbomer 941

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.  
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

OPA/Al/PVC-Al blistry.  
Jeden blister obsahuje 10 tablet s prodlouženým uvolňováním.  
Krabice obsahující 1, 3 nebo 10 blisterů (10, 30 nebo 100 tablet s prodlouženým uvolňováním).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky

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

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

SIFROL 0,26 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
EU/1/97/050/013-015

SIFROL 0,52 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
EU/1/97/050/016-018

SIFROL 1,05 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
EU/1/97/050/019-021

SIFROL 1,57 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
EU/1/97/050/028-030

SIFROL 2,1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
EU/1/97/050/022-024

SIFROL 2,62 mg tablety s prodlouženým uvolňováním  
EU/1/97/050/031-033

SIFROL 3,15 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

EU/1/97/050/025-027

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

Datum první registrace: 14. října 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 14. října 2007

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

02/2020

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