

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

- ▲ Oprymeia 0,088 mg tableta
  - ▲ Oprymeia 0,18 mg tableta
  - ▲ Oprymeia 0,7 mg tableta
- pramipeksol

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Oprymeia 0,088 mg tableta: 1 tableta sadrži 0,088 mg pramipeksola u obliku 0,125 mg pramipeksol dihidroklorid monohidrata.

Oprymeia 0,18 mg tableta: 1 tableta sadrži 0,18 mg pramipeksola u obliku 0,25 mg pramipeksol dihidroklorid monohidrata.

Oprymeia 0,7 mg tableta: 1 tableta sadrži 0,7 mg pramipeksola u obliku 1 mg pramipeksol dihidroklorid monohidrata.

#### *Primjedba:*

Doze pramipeksola koje se navode u literaturi odnose se na sol. Zato su ovdje doze izražene za oba oblika, pramipeksol i pramipeksolovu sol (u zagradi).

Za cjelokupan popis pomoćnih supstanci pogledajte poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.

0,088 mg: bijele, okrugle, sa zaobljenim rubovima i oznakom P6 na jednoj strani tablete.

0,18 mg: bijela, ovalna, sa zaobljenim rubovima i urezom na objema stranama te oznakom P7 na objema polovinama jedne strane tablete. Tableta se može podijeliti na jednake polovice.

0,70 mg: bijela, okrugla, sa zaobljenim rubovima i urezom na objema stranama te oznakom P9 na objema polovinama jedne strane tablete. Tableta se može podijeliti na jednake polovice.

### 4. KLINIČKE POJEDINOSTI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Lijek Oprymeia je indiciran za liječenje znakova i simptoma idiopatske Parkinsonove bolesti u odraslih, sam ili u kombinaciji s levodopom, tj. tokom trajanja bolesti, pa sve do uznapredovale faze, kad učinak levodope počinje popuštati, postane nestalan te se pojavljuju kolebanja terapijskog učinka (iščezavanje učinka doze ili pojave u fazama djelovanja i smanjenog učinka).

Oprymeia je indicirana za simptomatsko liječenje umjerenog do teškog idiopatskog sindroma nemirnih nogu u odraslih, u dozama većim od 0,54 mg baze (0,75 mg soli) (pogledajte tačku 4.2).

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Parkinsonova bolest

Dnevna doza se primjenjuje u ravnomjerno podijeljenim dozama 3 puta dnevno.

##### Početna terapija

Dozu je potrebno postupno povisivati od početne doze 0,264 mg baze (0,375 mg soli) dnevno, svakih 5-7 dana. Pod pretpostavkom da bolesnici nemaju nepodnošljive nuspojave, dozu je potrebno titrirati do postizanja maksimalnog terapijskog učinka.

Postupak povećanja doze lijeka Oprymeia				
Sedmica	Doza (mg baze)	Ukupna dnevna doza (mg baze)	Doza (mg soli)	Ukupna dnevna doza

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**28.2.2025.**

				(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

U slučaju potrebe za dodatnim povišenjem doze, dnevna se doza treba povisiti za 0,54 mg baze (0,75 mg soli) u tjednim intervalima, sve do maksimalne dnevne doze od 3,3 mg baze (4,5 mg soli). Međutim, potrebno je napomenuti da se incidencija somnolencije povećava pri dozama višim od 1,1 mg baze (1,5 mg soli) dnevno (vidjeti dio 4.8).

#### Terapija održavanja

Individualna doza pramipeksola mora biti u rasponu od 0,264 mg baze (0,375 mg soli) do maksimalno 3,3 mg baze (4,5 mg soli) dnevno. Pri povećanju doze u 3 osnovna ispitivanja, djelotvornost je primijećena kod početne dnevne doze od 1,1 mg baze (1,5 mg soli). Dodatno podešavanje doze potrebno je provesti prema kliničkom odgovoru i pojavi nuspojava. U kliničkim ispitivanjima je oko 5% bolesnika liječeno dozama nižim od 1,1 mg baze (1,5 mg soli). U uznapredovaloj Parkinsonovoj bolesti, dnevne doze više od 1,1 mg baze (1,5 mg soli) mogu biti korisne u bolesnika kojima se namjerava sniziti terapija levodope. Preporučuje se smanjiti dozu levodope za vrijeme postupnog povećanja doze, kao i za vrijeme terapije održavanja lijekom Oprymea, ovisno o reakcijama pojedinog bolesnika (vidjeti dio 4.5).

#### Prekid liječenja

Nagli prekid liječenja dopaminergičkom terapijom može dovesti do razvoja malignog neuroleptičkog sindroma. Stoga je potrebno postupno smanjivati dozu pramipeksola za 0,54 mg baze (0,75 mg soli) dnevno, sve dok se ukupna dnevna doza ne snizi na 0,54 mg baze (0,75 mg soli). Nakon toga se doza smanjuje za 0,264 mg baze (0,375 mg soli) dnevno (vidjeti dio 4.4).

#### Oštećenje funkcije bubrega

Eliminacija pramipeksola ovisi o bubrežnoj funkciji. Terapiju se preporučuje započeti prema sljedećoj shemi doza:

U bolesnika s klirensom kreatinina većim od 50 ml/min nije potrebno smanjivati dnevnu dozu ili učestalost doziranja.

U bolesnika s klirensom kreatinina između 20 i 50 ml/min, početna dnevna doza lijeka Oprymea treba se podijeliti u dvije odvojene doze, počevši od 0,088 mg baze (0,125 mg soli) dva puta dnevno (0,176 mg baze/0,25 mg soli dnevno). Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 1,57 mg baze pramipeksola (2,25 mg soli).

U bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 20 ml/min, lijek Oprymea je potrebno primijeniti u jednokratnoj dozi, počevši s 0,088 mg baze (0,125 mg soli) dnevno. Ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 1,1 mg baze pramipeksola (1,5 mg soli).

Ukoliko dođe do pogoršanja funkcije bubrega za vrijeme terapije održavanja, dnevnu dozu lijeka Oprymea je potrebno sniziti u istom postotku za koji se smanjio klirens kreatinina, tj. ako se klirens smanjio za 30%, tada je potrebno sniziti ukupnu dnevnu dozu lijeka Oprymea za 30%. Ukupna dnevna doza može se primjenjivati u dvije odvojene doze ako je klirens kreatinina u rasponu od 20 i 50 ml/min, te u jednoj dnevnoj dozi ako je klirens kreatinina manji od 20 ml/min.

#### Oštećenje funkcije jetre

Prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre vjerojatno nije potrebno jer se oko 90% apsorbiranog lijeka izlučuje putem bubrega. Međutim, potrebno je znati da potencijalni uticaj insuficijencije jetre na farmakokinetiku lijeka Oprymea nije istraživano.

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Oprymea u djece ispod 18 godina starosti nije ustanovljena. Nema relevantne primjene lijeka Oprymea u pedijatrijskoj populaciji s Parkinsonovom bolešću.

## Sindrom nemirnih nogu

Preporučena početna doza lijeka Oprymea je 0,088 mg baze (0,125 mg soli) jedanput dnevno 2-3 sata prije spavanja. Za bolesnike kojima je potrebno dodatno ublažavanje simptoma doza se može povećavati svakih 4-7 dana, maksimalno do 0,54 mg baze (0,75 mg soli) dnevno, kao što je prikazano u donjoj tabeli. Potrebno je primijeniti najnižu učinkovitu dozu (vidjeti dio 4.4 *Augmentacija u sindromu nemirnih nogu*).

Raspored doziranja lijeka Oprymea		
Titracijski korak	Večernja doza jedanput dnevno (mg baze)	Večernja doza jedanput dnevno (mg soli)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75

\* ako je potrebno

Odgovor bolesnika na liječenje je potrebno ocjenjivati nakon 3 mjeseca liječenja, te razmotriti njegov nastavak. Ako se liječenje prekida na više od nekoliko dana, potrebno ga je ponovo započeti s titracijom doza kao što je prethodno navedeno.

### Prekid liječenja

S obzirom da dnevna doza u liječenju sindroma nemirnih nogu neće prelaziti 0,54 mg baze (0,75 mg soli), liječenje lijekom Oprymea se može prekinuti bez postupnog snižavanja doze. U 26-sedmičnom placebo kontroliranom ispitivanju primijećen je "rebound" fenomen simptoma sindroma nemirnih nogu (pogoršanje težine simptoma u usporedbi s početnim vrijednostima) kod 10% bolesnika (14 od 135) nakon naglog prekida liječenja. Otkriveno je da je ovaj učinak sličan pri svim dozama.

### Oštećenje bubrega

Eliminacija pramipeksola ovisi o bubrežnoj funkciji. U bolesnika s klirensom kreatinina iznad 20 ml/min nema potrebe za snižavanjem dnevne doze.

Primjena lijeka Oprymea nije ispitivana u bolesnika na hemodijalizi, ili bolesnika s teškim bubrežnim oštećenjem.

### Oštećenje jetre

Podešavanje doze kod bolesnika sa zatajenjem jetre nije potrebno, s obzirom da se oko 90% apsorbiranog lijeka izlučuje putem bubrega.

### Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka Oprymea se ne preporučuje u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti zbog nedostatnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti.

## Touretteov sindrom

### Pedijatrijska populacija

Primjena lijeka Oprymea se ne preporučuje u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti jer njegova sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene za ovu populaciju. Lijek Oprymea se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata s Touretteovim sindromom zbog negativnog omjera koristi i rizika za ovaj poremećaj (vidjeti dio 5.1).

## **Način primjene**

Tablete se uzimaju peroralno, gutaju se s vodom, te se mogu uzimati sa ili bez hrane.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Kada se Oprymea propisuje bolesnicima s Parkinsonovom bolešću koji imaju oštećenje bubrega, preporučuje se snižena doza u skladu s dijelom 4.2.

## Halucinacije

Halucinacije su poznata nuspojava liječenja agonistima dopamina i levodopom. Bolesnici trebaju biti informirani o mogućnosti pojave halucinacija (uglavnom vizualnih).

#### Diskinezija

Tokom početne titracije lijeka Oprymea kod uznapredovale Parkinsonove bolesti, može doći do pojava diskinezije u bolesnika liječenih kombinacijom pramipeksola i levodope. Ako do toga dođe, doza levodope se mora sniziti.

#### Distonija

Aksijalna distonija, uključujući antekolis, kamptokormiju i pleurotonus (Pisa sindrom), povremeno je zabilježena u bolesnika s Parkinsonovom bolešću nakon početka davanja ili postupnog povećanja doze pramipeksola. Iako distonija može biti simptom Parkinsonove bolesti, simptomi u tih bolesnika poboljšali su se nakon smanjenja ili povlačenja pramipeksola. U slučaju pojave distonije potrebno je preispitati režim davanja dopaminergičkih lijekova i razmotriti prilagodbu doze pramipeksola.

#### Epizode iznenadnog usnivanja i somnolencija

Liječenje pramipeksolom se povezuje s pojavom somnolencije i epizodama iznenadnog usnivanja, pogotovo u bolesnika s Parkinsonovom bolešću. U manje čestim slučajevima zabilježena je pojava iznenadnog usnivanja tokom dana, prilikom obavljanja svakodnevnih aktivnosti bez prethodnih svjesnih ili upozoravajućih znakova pospanosti. Tokom liječenja lijekom Oprymea bolesnici moraju biti informirani o tome, te ih se mora upozoriti na povećan oprez pri upravljanju motornim vozilima ili mašinama. Bolesnici koji su doživjeli somnolenciju i/ili epizodu iznenadnog usnivanja ne smiju upravljati motornim vozilima niti mašinama. U takvih bolesnika treba razmisliti o sniženju doze ili prekidu liječenja. Zbog mogućih dodatnih učinaka, oprez je potreban u bolesnika koji uzimaju sedative ili alkohol u kombinaciji s pramipeksolom (vidjeti dijelove 4.5, 4.7 i 4.8).

#### Poremećaji kontrole nagona

Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućeg razvoja poremećaja kontrole nagona. Bolesnici i njihovi njegovatelji moraju biti svjesni simptoma poremećaja kontrole nagona uključujući patološku želju za kockanjem, pojačani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje koji se mogu javiti u bolesnika liječenih dopaminskim agonistima uključujući pramipeksol. Ako se pojave takvi simptomi treba razmisliti o sniženju doze/postupnom ukidanju lijeka.

#### Manija i delirij

Bolesnike je potrebno redovito pratiti radi mogućnosti razvoja manije i delirija. Bolesnici i njihovi skrbnici moraju biti svjesni mogućnosti pojave manije i delirija u bolesnika koji se liječe pramipeksolom. Ako se pojave takvi simptomi, potrebno je razmisliti o sniženju doze / postupnom ukidanju lijeka.

#### Bolesnici s psihotičnim poremećajima

Bolesnike s psihotičnim poremećajima smije se liječiti agonistima dopamina samo ako je očekivana korist veća od rizika takvog liječenja. Treba izbjegavati istodobnu primjenu antipsihotičnih lijekova i pramipeksola (vidjeti dio 4.5).

#### Oftalmološki pregled

Preporučuje se oftalmološki pregled u redovitim intervalima ili ako se pojave poremećaji vida.

#### Teška kardiovaskularna bolest

U slučaju teških kardiovaskularnih bolesti, potreban je poseban oprez. Preporučuje se kontroliranje krvnog pritiska, posebno na početku liječenja, zbog opasnosti od nastanka posturalne hipotenzije povezane s dopaminergičkom terapijom.

#### Maligni neuroleptički sindrom

Simptomi koji upućuju na maligni neuroleptički sindrom zabilježeni su uz nagli prekid dopaminergičke terapije (vidjeti dio 4.2).

#### Sindrom ustezanja od agonista dopamina

Da bi se prekinulo liječenje u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, pramipeksol je potrebno postupno ukidati (vidjeti dio 4.2). Kad se snižava doza ili prekida primjena agonista dopamina, uključujući pramipeksol, mogu nastati nemotoričke nuspojave. Simptomi uključuju apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol koja može biti jaka. Bolesnike je o tome potrebno obavijestiti prije snižavanja doze agonista dopamina te ih redovito pratiti. U slučaju da simptomi uporno traju, može biti neophodno privremeno povisiti dozu pramipeksola (vidjeti dio 4.8).

#### Augmentacija u sindromu nemirnih nogu

Liječenje sindroma nemirnih nogu pramipeksolom može rezultirati augmentacijom. Augmentacija se odnosi na raniji nastup večernjih simptoma (ili čak poslijepodne), povećanje simptoma i širenje simptoma na druge ekstremitete. Uz veću dozu može se povećati rizik od augmentacije. Prije liječenja bolesnike je potrebno obavijestiti da može doći do augmentacije i potrebno im je savjetovati da se jave svom liječniku ako osjete simptome augmentacije. U slučaju sumnje na augmentaciju, potrebno je razmotriti prilagodbu doze pramipeksola na najnižu učinkovitu dozu ili prestanak njegove primjene (vidjeti dio 4.2 i 4.8).

#### **4.5 Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

##### Vežanje na proteine plazme

Pramipeksol se u vrlo maloj mjeri veže na proteine plazme (<20%), te se malo biotransformira u ljudi. Stoga se ne očekuje interakcija s drugim lijekovima koji imaju utjecaj na vežanje za proteine plazme ili eliminaciju putem biotransformacije. Kako se antikolinergici uglavnom eliminiraju biotransformacijom, mogućnost pojave interakcije je ograničena, iako interakcija s antikolinergicima nije istraživana. Ne postoji farmakokinetička interakcija sa selegilinom i levodopom.

##### Inhibitori/kompetitori aktivnog renalnog sistema eliminacije

Cimetidin smanjuje klirens pramipeksola u bubrezima za oko 34%, vjerojatno inhibicijom kationskog sekrecijskog transportnog sistema u renalnim tubulima. Stoga lijekovi koji su inhibitori tog aktivnog renalnog puta eliminacije ili se tim putem odstranjuju, kao što su cimetidin, amantadin, meksiletin, zidovudin, cisplatin, kinin i prokainamid, mogu stupiti u interakciju s pramipeksolom, što može rezultirati smanjenim klirensom pramipeksola. Potrebno je razmotriti mogućnost sniženja doze pramipeksola u slučaju primjene navedenih lijekova u kombinaciji.

##### Kombinacija s levodopom

Kada se Oprymea primjenjuje u kombinaciji s levodopom, preporučuje se sniziti dozu levodope i ne mijenjati doze ostalih antiparkinsonika, dok se povisuje doza lijeka Oprymea.

Zbog mogućih dodatnih učinaka, oprez je potreban u bolesnika koji uzimaju sedative ili alkohol u kombinaciji s pramipeksolom (vidjeti dijelove 4.4, 4.7 i 4.8).

##### Antipsihotici

Treba izbjegavati istovremenu primjenu antipsihotičnih lijekova i pramipeksola (vidjeti dio 4.4), npr. ako se očekuju antagonistički učinci.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Učinak na trudnoću i dojenje nije istraživan u ljudi. Pramipeksol se nije pokazao teratogenim na štakorima i zečevima, ali je bio embriotoksičan na štakorima pri dozama toksičnima za majku (vidjeti dio 5.3).

Oprymea se ne smije primjenjivati tokom trudnoće osim ako nije nužno potrebna, tj. ako očekivana korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

##### Dojenje

Budući da liječenje pramipeksolom inhibira sekreciju prolaktina u ljudi, očekuje se inhibicija laktacije. Izlučivanje pramipeksola u majčinom mlijeku u žena nije ispitivano. U štakorica, koncentracija radioaktivnog lijeka bila je veća u mlijeku nego u plazmi. U nedostatku podataka za ljude, Oprymea se ne smije primjenjivati tokom dojenja. Međutim, ako je takva primjena neizbježna, potrebno je prestati s dojenjem.

##### Plodnost

Nisu dostupni podaci o plodnosti u ljudi. U studijama na životinjama, pramipeksol je uticao na spolne cikluse i smanjenu plodnost ženki, kao što se očekivalo za dopaminske agoniste. Međutim, ove studije nisu ukazale na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na mušku plodnost.

#### **4.7 Uticaj na psihofizičku sposobnost**

▲ Trigonik, lijek sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Lijek Oprymea može imati značajan utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

Može doći do pojave halucinacija ili somnolencije.

Bolesnike koji su tokom liječenja lijekom Oprymea imali somnolenciju i/ili epizode iznenadnog usnivanja potrebno je upozoriti da ne upravljaju motornim vozilima ili obavljaju nekakve druge aktivnosti gdje bi njihova smanjena mogućnost reagiranja ponekad mogla ugroziti vlastitu ili tuđu sigurnost te dovesti do rizika za tešku ozljedu ili smrt (npr. upravljanje strojevima), sve dok takve opetovane epizode i somnolencija ne prestanu (vidjeti također dijelove 4.4, 4.5 i 4.8).

#### 4.8 Nuspojave

Na temelju analize zbirnih podataka iz placebo kontroliranih ispitivanja, koja su obuhvatila 1923 bolesnika na pramipeksolu i 1354 bolesnika na placebo, nuspojave su se često prijavljivale za obje skupine. 63% bolesnika na pramipeksolu i 52% bolesnika na placebo prijavilo je najmanje jednu nuspojavu.

Većina nuspojava obično nastane u početku liječenja i većina ih se povuče čak i ako se nastavi liječenje.

U klasifikaciji prema organskim sistemima, nuspojave su navedene prema učestalosti (broj bolesnika u kojih se očekuje nuspojava), uz uporabu sljedećih kategorija: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$ , do  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (učestalost se ne može proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

##### Parkinsonova bolest, najčešće nuspojave

Najčešće ( $\geq 5\%$ ) prijavljene nuspojave u bolesnika s Parkinsonovom bolešću, češće kod liječenja pramipeksolom nego placebo, bile su mučnina, diskinezija, hipotenzija, omaglica, somnolencija, nesanica, konstipacija, halucinacija, glavobolja i umor. Incidencija somnolencije povećava se pri dozama višim od 1,5 mg na dan (vidjeti dio 4.2). Češća nuspojava u kombinaciji s levodopom bila je diskinezija. Hipotenzija se može pojaviti na početku liječenja, naročito ako se pramipeksol prebrzo titrira.

Tablica 1: Parkinsonova bolest

Organski sistem	Nuspojava
Infekcije i infestacije	
Manje često	upala pluća
Poremećaji endokrinog sistema	
Manje često	neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona <sup>1</sup>
Psihijatrijski poremećaji	
Često	neobični snovi, bihevioralni simptomi u vidu poremećaja kontrole nagona i kompulzije, konfuzija, halucinacije, nesanica
Manje često	prejedaње <sup>1</sup> , kompulzivno kupovanje, deluzije, hiperfagija <sup>1</sup> , hiperseksualnost, poremećaji libida, paranoja, patološka želja za kockanjem, nemir, delirij
Rijetko	manija
Poremećaji nervnog sistema	
Vrlo često	omaglica, diskinezija, somnolencija
Često	glavobolja
Manje često	amnezija, hiperkinezija, epizode iznenadnog usnivanja, sinkopa
Poremećaji oka	
Često	poremećaji vida uključujući diplopiju, zamućeni vid i smanjenje oštine vida
Poremećaji srca	
Manje često	zatajenje srca <sup>1</sup>
Vaskularni poremećaji	
Često	hipotenzija
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	
Manje često	dispneja, štucanje
Poremećaji probavnog sistema	
Vrlo često	mučnina

Često	konstipacija, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	preosjetljivost, pruritus, osip
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Rijetko	spontana erekcija penisa
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	umor, periferni edem
Nepoznato	sindrom ustezanja agonista dopamina uključujući apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol
Pretrage	
Često	smanjenje težine uključujući smanjeni apetit
Manje često	porast težine

<sup>1</sup> Ova nuspojava je primijećena tokom razdoblja nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Sa sigurnošću od 95%, kategorija učestalosti nije veća od "manje često", ali može biti niža. Precizna ocjena učestalosti nije moguća, s obzirom da se nuspojava nije pojavila u bazi podataka kliničkog ispitivanja od 2762 bolesnika s Parkinsonovom bolešću liječenih pramipeksolom.

#### Sindrom nemirnih nogu, najčešće nuspojave

Najčešće ( $\geq 5\%$ ) prijavljene nuspojave u bolesnika sa sindromom nemirnih nogu, u liječenju pramipeksolom bile su mučnina, glavobolja, omaglica i umor. Mučnina i umor češće su prijavljeni u žena (20,8% i 10,5%, po istom redosljedju) u usporedbi s muškarcima (6,7% i 7,3%, po istom redosljedju).

Tablica 2: Sindrom nemirnih nogu

Organski sistem	Nuspojava
Infekcije i infestacije	
Manje često	upala pluća <sup>1</sup>
Poremećaji endokrinog sistema	
Manje često	neodgovarajuća sekrecija antidiuretskog hormona <sup>1</sup>
Psihijatrijski poremećaji	
Često	neobični snovi, nesanica
Manje često	bihevioralni simptomi u vidu poremećaja kontrole nagona i kompulzije kao što su prejedanje, kompulzivno kupovanje, hiperseksualnost i patološka želja za kockanjem <sup>1</sup> ; konfuzija, deluzije <sup>1</sup> , halucinacije, hiperfagija <sup>1</sup> , poremećaj libida, paranoja <sup>1</sup> , nemir, manija <sup>1</sup> , delirij <sup>1</sup>
Poremećaji nervnog sistema	
Vrlo često	augmentacija u sindromu nemirnih nogu
Često	omaglica, glavobolja, somnolencija
Manje često	amnezija <sup>1</sup> , diskinezija, hiperkinezija <sup>1</sup> , epizode iznenadnog usnivanja, sinkopa
Poremećaji oka	
Manje često	poremećaji vida uključujući diplopiju, zamućeni vid i smanjenje oštine vida
Poremećaji srca	
Manje često	zatajenje srca <sup>1</sup>
Vaskularni poremećaji	
Manje često	hipotenzija
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja	
Manje često	dispneja, štucanje
Poremećaji probavnog sistema	
Vrlo često	mučnina
Često	konstipacija, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često	preosjetljivost, pruritus, osip
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Rijetko	spontana erekcija penisa
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Često	umor
Manje često	periferni edem
Nepoznato	sindrom ustezanja agonista dopamina uključujući apatiju,

	anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol
Pretrage	
Manje često	smanjenje težine uključujući smanjeni apetit, porast težine

<sup>1</sup> Ova nuspojava je primijećena tokom razdoblja nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Sa sigurnošću od 95%, kategorija učestalosti nije veća od "manje često", ali može biti niža. Precizna ocjena učestalosti nije moguća, s obzirom da se nuspojava nije pojavila u bazi podataka kliničkog ispitivanja od 1395 bolesnika sa sindromom nemirnih noguliječenih pramipeksolom.

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

##### Somnolencija

Pramipeksol je povezan sa somnolencijom te se manje često povezuje s pojavom prekomjerne dnevne somnolencije i epizodama iznenadnog usnivanja (vidjeti također dio 4.4).

##### Poremećaji libida

Pramipeksol može biti povezan s poremećajima libida (pojačan ili smanjen).

##### Poremećaji kontrole nagona

Patološka želja za kockanjem, pojačan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje mogu se pojaviti u bolesnika koji se liječe agonistima dopamina, uključujući lijek Oprymea (vidjeti dio 4.4).

U presječnom, retrospektivnom ispitivanju „screening“-om i analizom slučajeva, koje je uključivalo 3090 bolesnika s Parkinsonovom bolešću, 13,6% svih bolesnika koji su primali dopaminergičko ili nedopaminergičko liječenje imalo je simptome poremećaja kontrole nagona tokom proteklih šest mjeseci. Primijećene manifestacije uključivale su patološku želju za kockanjem, kompulzivnu kupovinu, prejedanje i kompulzivno seksualno ponašanje (hiperseksualnost). Mogući neovisni rizični faktori za poremećaje kontrole nagona uključivali su dopaminergička liječenja i više doze dopaminergičkog liječenja, mlađu dob ( $\leq 65$  godina), status samca i samoprijavljenu obiteljsku anamnezu pojave kockanja.

##### Sindrom obustave agonista dopamina

Nemotorni neželjeni efekti mogu se javiti kada se smanjuje doza ili se prestaje sa upotrebom agonista dopamina, uključujući pramipeksol. Simptomi uključuju apatiju, anksioznost, depresiju, umor, znojenje i bol (videti odeljak 4.4).

##### Zatajenje srca

U kliničkim studijama i tokom razdoblja nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet prijavljeno je zatajenje srca u bolesnika na pramipeksolu. U farmakoepidemiološkoj studiji, primjena pramipeksola bila je povezana s povećanim rizikom od zatajenja srca u usporedbi s neprimjenom pramipeksola (primijećeni omjer rizika 1,86; 95% CI; 1,21-2,85).

##### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekadirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

Za sada nema kliničkih iskustava masovnog predoziranja. Očekivane nuspojave su one povezane s farmakodinamičkim profilom agonista dopamina, uključujući mučninu, povraćanje, hiperkineziju, halucinacije, agitaciju i hipotenziju. Nije poznat specifični antidot za predoziranje s agonistom dopamina. Ukoliko su prisutni simptomi stimulacije centralnog nervnog sistema, može biti indicirana primjena neuroleptika. Zbrinjavanje predoziranja može zahtjevati opće mjere, zajedno s lavažom želuca, primjenom intravenskih tekućina, aktivnog ugljena te praćenje putem elektrokardiograma.

## 5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

### 5.1 Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapijska skupina: antiparkinsonici, agonisti dopamina, ATK oznaka: N04BC05.

#### Mehanizam djelovanja

Pramipeksol je agonist dopamina koji se s visokom selektivnošću i specifičnošću veže za D<sub>2</sub> podskupinu dopaminskih receptora od kojih poseban afinitet pokazuje za D<sub>3</sub> receptore i ima potpuno intrinzičko djelovanje.

Pramipeksol reducira parkinsonske motorne deficite, stimulirajući dopaminske receptore u strijatumu. Ispitivanja na životinjama su pokazala da pramipeksol inhibira sintezu dopamina, njegovo oslobađanje i pretvorbu.

Mehanizam djelovanja pramipeksola u liječenju sindroma nemirnih nogu nije poznat. Neurofarmakološki dokazi ukazuju na uključenost primarnog dopaminergičkog sustava.

#### Farmakodinamički učinci

U zdravih dobrovoljaca primijećeno je, o dozi ovisno, smanjenje razine prolaktina.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost u Parkinsonovoj bolesti

U bolesnika pramipeksol otklanja znakove i simptome idiopatske Parkinsonove bolesti. Placebom kontrolirana klinička ispitivanja uključila su oko 1800 bolesnika sa stadijem I - IV po Hoehn i Yahu. Njih oko 1000 bili su u uznapredovalim stadijima bolesti, istovremeno su dobivali terapiju levodopom, te su imali motoričke komplikacije.

U ranoj i uznapredovaloj Parkinsonovoj bolesti, djelotvornost pramipeksola u kontroliranim kliničkim ispitivanjima održavana je tokom 6 mjeseci. Također, u otvorenim produženim ispitivanjima u trajanju preko 3 godine, nije bilo znakova smanjenja djelotvornosti.

U kontroliranom, dvostruko-slijepom kliničkom ispitivanju u trajanju od 2 godine, početno liječenje pramipeksolom je značajno odgodilo pojavu motoričkih komplikacija te smanjilo njihovu pojavnost u usporedbi s početnim liječenjem primjenom levodope. Odgoda pojave motoričkih komplikacija uslijed primjene pramipeksola mora se izbalansirati s većim poboljšanjem motoričke funkcije u primjeni levodope (mjereno prosječnom promjenom u UPDRS-zbroju). Ukupna incidencija halucinacija i somnolencije bila je općenito veća tokom perioda povećanja doze u skupini bolesnika liječenih pramipeksolom. Međutim, tokom primjene doze održavanja stanja, nije bilo značajnih razlika. O svemu navedenom treba voditi računa kada se započinje liječenje pramipeksolom u bolesnika s Parkinsonovom bolešću.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pramipeksola u svim podskupinama pedijatrijske populacije s Parkinsonovom bolešću (vidjeti dio 4.2 za podatke o pedijatrijskoj primjeni).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost u sindromu nemirnih nogu

Djelotvornost pramipeksola bila je ocjenjivana u četiri placebom kontrolirana klinička ispitivanja na oko 1000 bolesnika s umjerenim do vrlo teškim idiopatskim sindromom nemirnih nogu.

Prosječne promjene od početnih vrijednosti na Ocjenjivačkoj ljestvici sindroma nemirnih nogu (IRLS) i Ljestvici općeg kliničkog dojma - Poboljšanje (CGI-I, Clinical Global Impression-Improvement) bile su primarne ishodne mjere za procjenu djelotvornosti. Za obje primarne ishodne mjere primijećene su statistički značajne razlike za skupine na dozama pramipeksola u obliku soli od 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg u usporedbi s placebom. Nakon 12 sedmica liječenja, početne vrijednosti IRLS rezultata poboljšane su sa 23,5 na 14,1 za placebo te s 23,4 na 9,4 za pramipeksol (u kombiniranim dozama).

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**28.2.2025.**

Prilagođena prosječna razlika bila je -4,3 boda (CI 95%-6,4; -2,1 boda, p-vrijednost <0,0001). Stope bolesnika s odgovorom prema CGI-I (poboljšanje, poboljšanje u velikoj mjeri) bile su 51,2% za placebo i 72,0% za pramipeksol (razlika 20% CI 95%: 8,1%; 31,8%, p<0,0005). Djelotvornost je primijećena s dozom od 0,088 mg baze (0,125 mg soli) dnevno nakon prvog tjedna liječenja.

U placebo kontroliranom polisomnografskom ispitivanju, u trajanju preko 3 sedmice, pramipeksol je znatno smanjio broj periodičnih pokreta udovima tijekom vremena provedenog u krevetu.

Dugotrajnija djelotvornost ocjenjivana je u placebo kontroliranom ispitivanju. Nakon 26 sedmica liječenja, došlo je do prilagođenog prosječnog smanjenja u ukupnom rezultatu IRLS-a od 13,7 tačaka u skupini na pramipeksolu i 11,1 u skupini na placebo, sa statistički značajnom (p=0,008) prosječnom razlikom u liječenju od -2,6. Stope odgovora prema CGI-I-u (znatno poboljšanje, veliko poboljšanje) bile su 50,3 % (80/159) za placebo i 68,5% (111/162) za pramipeksol (p=0,001), što odgovara broju potrebnom za liječenje (NNT) 6 bolesnika (95%CI: 3,5; 13,4).

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja pramipeksola u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije sa sindromom nemirnih nogu (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

#### Klinička djelotvornost i sigurnost u Touretteovom sindromu

Djelotvornost pramipeksola (0,0625-0,5 mg/dan) ocjenjivana je na pedijatrijskim bolesnicima u dobi od 6-17 godina s Touretteovim sindromom tokom 6 sedmica u dvostruko-slijepom, randomiziranom, placebo kontroliranom, fleksibilnom ispitivanju doza. Ukupno je 63 bolesnika bilo randomizirano (43 je bilo na pramipeksolu, 20 na placebo). Primarna ishodna mjera bila je promjena u Ukupnom zbroju tikova (TTS, engl. Total Tic Score) u tzv. *Yale Global Tic Severity Scale* (YGTSS) u odnosu na početne vrijednosti. Nije primijećena razlika za pramipeksol u usporedbi s placebo, bilo za primarnu ishodnu mjeru ili za neku od sekundarnih ishodnih mjera djelotvornosti, uključujući ukupni rezultat YGTSS-a, bolesnikov opšti dojam poboljšanja (engl. *Patient Global Impression of Improvement*, PGI-I), klinički opšti dojam poboljšanja (engl. *Clinical Global Impression of Improvement*, CGI-I) ili opće kliničke dojmove o težini bolesti (engl. *Clinical Global Impressions of Severity of Illness*, CGI-S). Nuspojave, koje su imali najmanje 5% bolesnika u skupini na pramipeksolu i češće bolesnici liječeni pramipeksolom u odnosu na bolesnike na placebo, bile su: glavobolja (27,9%, placebo 25%), somnolencija (7,0%, placebo 5,0%), mučnina (18,6%, placebo 10,0%), povraćanje (11,6%, placebo 0,0%), bolovi u predjelu gornjeg abdomena (7,0%, placebo 5,0%), ortostatska hipotenzija (9,3%, placebo 5,0%), mijalgija (9,3%, placebo 5,0%), poremećaj spavanja (7,0%, placebo 0,0%), dispneja (7,0%, placebo 0,0%) i infekcije gornjih dišnih puteva (7,0%, placebo 5,0%). Druge značajne nuspojave za bolesnike na pramipeksolu koje su dovele do prekida uzimanja ispitivanog lijeka bile su konfuzno stanje, poremećaj govora i pogoršanje stanja (vidjeti dio 4.2).

## **5.2 Farmakokinetičke osobine**

#### Apsorpcija

Pramipeksol se brzo i potpuno resorbira nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost je veća od 90%, a maksimalne koncentracije u plazmi postižu se za 1-3 sata. Primjena pramipeksola istovremeno s hranom nije smanjila ukupnu apsorpciju pramipeksola, ali ju je usporila. Pramipeksol pokazuje linearnu kinetiku i male varijacije u plazmatskim koncentracijama među bolesnicima.

#### Distribucija

U ljudi, vezanje pramipeksola na proteine plazme je vrlo nisko (< 20%), a volumen distribucije je vrlo velik (400 l). Primijećene su visoke koncentracije u moždanom tkivu štakora (oko 8 puta veće od plazmatskih).

#### Biotransformacija

Pramipeksol se u ljudi metabolizira u maloj količini.

#### Eliminacija

Bubrežna ekskrecija nepromijenjenog pramipeksola je glavni put eliminacije lijeka. Oko 90% doze označene radioaktivnim ugljikom <sup>14</sup>C izlučuje se putem bubrega, dok se manje od 2% nalazi u fecesu. Ukupni klirens pramipeksola iznosi oko 500 ml/min, a renalni klirens je oko 400 ml/min. Poluvrijeme eliminacije (t<sub>1/2</sub>) varira od 8 sati u mladih sve do 12 sati u starijih osoba.

## **5.3 Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka**

**Odobreno  
ALMBIH  
28.2.2025.**

Studije toksičnosti ponavljanih doza pokazuju da pramipeksol dovodi do funkcionalnih učinaka uglavnom putem djelovanja na centralni nervni sistem i ženski reproduktivni sistem, najvjerojatnije kao rezultat povećanog farmakodinamičkog učinka pramipeksola.

Smanjenje dijastoličkog i sistoličkog pritiska i broja otkucaja srca uočeno je u patuljastih svinja, kao i sklonost hipotenzivnom učinku u majmuna.

Potencijalni učinci pramipeksola na reproduktivnu funkciju istraživani su na štakorima i zečevima. Pramipeksol nije bio teratogen u štakora i zečeva, ali je bio embriotoksičan u štakora primijenjen u dozama toksičnim za majku. Zbog selekcije životinjskih vrsta i ograničenosti istraživanih parametara, nema konačnog zaključka o nuspojavama pramipeksola na trudnoću i mušku plodnost.

Odgodeni spolni razvoj (tj. prepucijsko odvajanje i vaginalno otvaranje) primijećen je na štakorima. Nije poznat značaj za ljude.

Pramipeksol se nije pokazao genotoksičnim. U ispitivanju karcinogenosti, muški štakori su razvili hiperplaziju i adenome Leydigovih stanica, što se objašnjava inhibirajućim učinkom pramipeksola na prolaktin. Ovo otkriće nema veći klinički značaj za ljude. Isto ispitivanje je također pokazalo da je u dozama od 2 mg/kg (soli) i višim, pramipeksol povezan s retinalnom degeneracijom u albino štakora. To nije primijećeno u pigmentiranih štakora, niti u ispitivanjima karcinogenosti 2-godišnjih albino miševa, a niti u drugim ispitivanim životinjskim vrstama.

## **6. FARMACEUTSKE POJEDINOSTI**

### **6.1 Lista pomoćnih supstanci**

manitol  
kukuruzni škrob  
preželatinirani kukuruzni škrob  
povidon K25  
bezvodni koloidni silicij-dioksid  
magnezij-stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

### **6.3 Rok upotrebe**

2 godine

### **6.4 Posebna upozorenja koja se odnose na čuvanje lijeka**

Čuvajte na temperaturi do 30°C u originalnom pakovanju zbog zaštite od svjetla.

### **6.5 Priroda i sadržaj pakovanja**

Blister (OPA/Al/PVC//Al-folija): 30 tableta.

### **6.6 Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrebljenih lijekova, ili otpadnih materija dobijenih iz ovih lijekova**

Neiskorišteni lijek ne treba odlagati u kućni otpad ili ga bacati u otpadne vode. Potrebno je pitati farmaceuta za najbolji način odlaganja neutrošenog lijeka, jer se na taj način čuva okolina.

### **6.7 Način i mjesto izdavanja**

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

## **7. PROIZVOĐAČ**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

### **Proizvođač gotovog lijeka**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Republika Slovenija

### **Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet**

KRKA FARMA d.o.o. Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**28.2.2025.**

- ▲ Oprymeia 0,088 mg tableta:04-07.3-2-6242/20 od 19.08.2021. godine
- ▲ Oprymeia 0,18 mg tableta:04-07.3-2-6244/20 od 19.08.2021. godine
- ▲ Oprymeia 0,7 mg tableta:04-07.3-2-6243/20 od 19.08.2021. godine

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA : 28.02.2025.

**Odobreno  
ALMBIH  
28.2.2025.**