

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pramipexol Stada 0,26 mg depottabletit
Pramipexol Stada 0,52 mg depottabletit
Pramipexol Stada 1,05 mg depottabletit
Pramipexol Stada 1,57 mg depottabletit
Pramipexol Stada 2,10 mg depottabletit
Pramipexol Stada 2,62 mg depottabletit
Pramipexol Stada 3,15 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Pramipexol Stada 0,26 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 0,375 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 0,26 mg pramipeksolia.

Pramipexol Stada 0,52 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 0,75 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 0,52 mg pramipeksolia.

Pramipexol Stada 1,05 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 1,5 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 1,05 mg pramipeksolia.

Pramipexol Stada 1,57 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 2,25 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 1,57 mg pramipeksolia.

Pramipexol Stada 2,10 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 3 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 2,10 mg pramipeksolia.

Pramipexol Stada 2,62 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 3,75 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 2,62 mg pramipeksolia.

Pramipexol Stada 3,15 mg depottabletit:

Yksi depottabletti sisältää 4,5 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 3,15 mg pramipeksolia.

Huom!

Kirjallisuudessa pramipeksoliannokset on ilmoitettu suolamuodossa.

Sen vuoksi annokset ilmoitetaan sekä pramipeksoliemäksenä että pramipeksolisulolana (suluissa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

Pramipexol Stada 0,26 mg depottabletit: Tabletit ovat 9 mm:n kokoisia, valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä, tasapintaisia, joissa on viistotut kulmat ja niiden toisella puolella on merkintä ”026”.

Pramipexol Stada 0,52 mg depottabletit: Tabletit ovat 10 mm:n kokoisia, valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia ja niiden toisella puolella on merkintä ”052”.

Pramipexol Stada 1,05 mg depottabletit: Tabletit ovat 10 mm:n kokoisia, valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia ja niiden toisella puolella on merkintä ”105”.

Pramipexol Stada 1,57 mg depottabletit: Tabletit ovat 10 mm:n kokoisia, valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia ja niiden toisella puolella on merkintä ”157”.

Pramipexol Stada 2,10 mg depottabletit: Tabletit ovat 10 mm:n kokoisia, valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia ja niiden toisella puolella on merkintä ”210”.

Pramipexol Stada 2,62 mg depottabletit: Tabletit ovat 10 mm:n kokoisia, valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä ja kaksoiskuperia ja niiden toisella puolella on merkintä ”262”.

Pramipexol Stada 3,15 mg depottabletit: Tabletit ovat 11 mm:n kokoisia, valkoisia tai melkein valkoisia, pyöreitä, tasapintaisia, joissa on viistotut kulmat ja niiden toisella puolella on merkintä ”315”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pramipexol Stada on tarkoitettu aikuisille idiopaattisen Parkinsonin taudin oireiden hoitoon yksin (ilman levodopaa) tai yhdessä levodopan kanssa sairauden viimeisiin vaiheisiin asti, jolloin levodopan vaikutus heikkenee tai muuttuu epätasaiseksi, ja terapeuttisen vaikutuksen vaihtelua esiintyy ("end of dose" tai "on-off" -ilmiö).

4.2 Annostus ja antotapa

Pramipexol Stada -depottabletit ovat kerran vuorokaudessa suun kautta otettava pramipeksolivalmiste.

Annostus

Aloitushoito

Aloitusannos pramipeksolia on 0,26 mg/vrk (vastaa suolaa 0,375 mg/vrk). Annosta suurennetaan aloitusannoksesta vähitellen joka 5.–7. päivä. Annosta suurennetaan, kunnes saavutetaan suurin terapeuttinen vaikutus edellyttäen, että potilaalle ei tule sietämättömiä haittavaikutuksia.

Pramipexol Stada -depottablettien annoksen suurentaminen		
Viikko	Vuorokausiannos (mg emästä)	Vuorokausiannos (mg suolaa)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Jos annoksen suurentaminen edelleen on tarpeen, pramipeksolin vuorokausiannosta voidaan nostaa 0,52 mg (vastaa suolaa 0,75 mg) viikoittain aina 3,15 mg:n (vastaa suolaa 4,5 mg) maksimivuorokausiannokseen saakka. On kuitenkin huomattava, että uneliaisuuden esiintymistiheys lisääntyy käytettäessä 1,05 mg/päivä (vastaa suolaa 1,5 mg) suurempia annoksia (ks. kohta 4.8).

Pramipeksolia käyttävät potilaat voivat siirtyä käyttämään pramipeksolidepottabletteja yhdessä yössä samalla vuorokausiannoksella. Pramipeksolidepottabletteihin siirtymisen jälkeen annosta voidaan säätää riippuen potilaan terapeuttisesta vasteesta (ks. kohta 5.1).

Ylläpitohoito

Pramipeksolin vuorokausiannos on yksilöllinen ja se vaihtelee välillä 0,26–3,15 mg (vastaa suolaa 0,375–4,5 mg). Keskeisissä tutkimuksissa havaittiin annoksen suurentamisvaiheessa, että lääke alkoi tehotta 1,05 mg:n (vastaa suolaa 1,5 mg) vuorokausiannoksella. Tarkemmat annoksen säätämiset tulee tehdä kliinisen vasteen ja haittavaikutusten esiintymisen perusteella. Kliinisissä tutkimuksissa n. 5 % potilaista hoidettiin alle 1,05 mg:n (vastaa suolaa 1,5 mg) annoksilla. Pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoidossa yli 1,05 mg:n (vastaa suolaa 1,5 mg) pramipeksolivuorokausiannoksilla voidaan saavuttaa terapeuttista lisäetua potilailla, joiden levodopa-annosta pyritään pienentämään. Levodopa-annoksen pienentämistä suositellaan sekä pramipeksoliannoksen suurentamisvaiheen että ylläpitohoidon aikana yksilöllisistä vasteista riippuen (ks. kohta 4.5).

Unohtettu annos

Jos olet unohtanut ottaa yhden annoksen, pramipeksolidepottabletit pitää ottaa 12 tunnin sisällä annoksen tavanmukaisen ottoajankohdan jälkeen. Jos aikaa kuluu enemmän kuin 12 tuntia, jätä unohtettu annos väliin ja ota seuraava annos seuraavana päivänä annoksen tavanmukaisena ottoajankohtana.

Hoidon keskeyttäminen

Äkillinen dopaminergisen hoidon keskeyttäminen voi johtaa pahanlaatuisen neuroleptisen oireyhtymän tai dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymän muodostumiseen. Pramipeksolin annosta tulee vähentää asteittain 0,52 mg:lla emästä (vastaa 0,75 mg suolaa) päivässä kunnes päivittäinen annos on vähentynyt 0,52 mg:aan (vastaa 0,75 mg suolaa). Sen jälkeen annosta tulee vähentää 0,26 mg:lla emästä (vastaa 0,375 mg suolaa) päivässä (ks. kohta 4.4). Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä voi ilmaantua, vaikka annosta vähennetään asteittain, ja annoksen tilapäinen suurentaminen voi olla tarpeen ennen kuin annoksen asteittaista vähentämistä jatketaan (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Pramipeksolin eliminaatio riippuu munuaistoiminnasta. Hoidon aloitusvaiheessa suositellaan seuraavaa annosta:

Jos kreatiniinipuhdistuma on yli 50 ml/min, vuorokausiannosta tai annostustiheyttä ei tarvitse pienentää.

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 30–50 ml/min, hoito pramipeksolidepottableteilla tulee aloittaa 0,26 mg:n annoksella joka toinen päivä. Varovaisuutta on noudatettava ja terapeuttista vastetta ja siedettävyyttä on arvioitava tarkasti ennen siirtymistä päivittäiseen annokseen yhden viikon kuluttua. Jos annoksen suurentaminen edelleen on tarpeen, annosta tulee nostaa 0,26 mg:lla pramipeksolia viikoittain enimmäisannokseen 1,57 mg pramipeksolia (vastaa 2,25 mg suolaa) vuorokaudessa.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, pramipeksolidepottablettien käyttö ei ole suositeltavaa, sillä tästä potilasryhmästä ei ole tietoja. Pramipeksolitablettien käyttöä tulisi harkita. Jos munuaistoiminta heikkenee ylläpitohoidon aikana, on noudatettava yllä mainittuja suosituksia.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnassa annoksen säätäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, koska n. 90 % imeytyneestä lääkeaineesta erittyy munuaisten kautta. Maksan vajaatoiminnan potentiaalista vaikutusta pramipeksolin farmakokinetiikkaan ei kuitenkaan ole tutkittu.

Pediatriset potilaat:

Pramipeksolin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää pramipeksolidepottabletteja pediatristen potilaiden Parkinsonin taudin hoitoon.

Antotapa

Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera. Tabletteja ei saa pureskella, jakaa tai murskata. Ne voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai muulloin ja ne tulee ottaa suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Määrätessä pramipeksolia Parkinsonin tautiin munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan annostuksen pienentämistä kohdan 4.2 mukaisesti.

Aistiharhat

Aistiharhojen tiedetään olevan dopamiiniagonisti- ja levodopahoidon haittavaikutus. Potilaille on kerrottava aistiharhojen, yleensä näköharhojen, esiintymismahdollisuudesta.

Dyskinesia

Pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoidossa yhdistelmähoito levodopan kanssa saattaa aiheuttaa tahattomia pakkoliikkeitä hoidon alussa, kun pramipeksoliannosta suurennetaan. Jos niitä esiintyy, tulee levodopa-annosta vähentää.

Dystonia

Aksiaalista dystoniaa, mukaan lukien pään kallistuminen eteen (antecollis), koukkuselkäisyys (kamptokormia) ja Pisa-oireyhtymä, on ilmoitettu joillakin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla pramipeksolihoitoon aloittamisen tai annoksen suurentamisen jälkeen. Vaikka dystonia saattaa olla Parkinsonin taudin oire, näiden potilaiden oireet ovat lievittyneet pramipeksoliannoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Dopaminerginen lääkitys on tarkastettava ja pramipeksoliannoksen säätämistä on harkittava, jos dystoniaa ilmenee.

Äkillinen nukahtaminen ja uneliaisuus

Pramipeksolin käytön yhteyteen on etenkin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla liittynyt uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista. Äkillistä nukahtamista kesken päivän toimintojen, joissakin tapauksissa ilman tietoisuutta tai varoitusoireita, on raportoitu melko harvoin. Potilaille pitää kertoa tästä ja heitä pitää neuvoa olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita pramipeksolihoitoon aikana. Niiden potilaiden, joilla on ollut uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, täytyy olla ajamatta autoa tai käyttämättä koneita pramipeksolihoitoon aikana. Lisäksi annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan harkita. Potilaita pitää varoittaa mahdollisesta pramipeksolin vaikutuksen lisääntymisestä yhteiskäytössä muiden rauhoittavien lääkevalmisteiden tai alkoholin kanssa (ks. kohdat 4.5, 4.7 ja 4.8).

Impulssikontrollin häiriöt

Potilaita pitää seurata säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että impulssikontrollin häiriöihin liittyviä käytösoireita (kuten pelihimo, lisääntynyt libido, hyperseksuaalisuus, pakonomainen tuhlaaminen tai ostelu, ahmiminen ja pakonomainen syöminen) voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien pramipeksolia. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista pitää harkita, jos tällaisia oireita esiintyy.

Mania ja delirium

Potilaita pitää seurata säännöllisesti manian ja deliriumin kehittymisen varalta. Potilaiden ja heidän omaishoitajiensa on hyvä tietää, että maniaa ja deliriumia voi esiintyä potilailla, jotka käyttävät pramipeksolia. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista pitää harkita, jos tällaisia oireita esiintyy.

Potilaat, joilla on psykoottisia sairauksia

Potilaita, joilla on psykoottisia sairauksia, tulee hoitaa dopamiiniagonisteilla vain, jos saatavat edut arvioidaan suuremmiksi kuin mahdolliset riskit. Antipsykoottisten lääkevalmisteiden käyttöä yhdessä pramipeksolin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

Oftalmologiset tutkimukset

Oftalmologisia tutkimuksia suositellaan säännöllisin väliajoin tai jos näkökyvyn heikkenemistä esiintyy.

Vaikea kardiovaskulaarinen sairaus

Käytettäessä Pramipexol Stada -valmistetta potilaalla, jolla on vaikea kardiovaskulaarinen sairaus, tulee noudattaa varovaisuutta. Verenpaineen tarkkailua suositellaan erityisesti hoidon alussa, koska posturaalinen hypotensio liittyy yleisenä riskitekijänä dopaminergiseen hoitoon.

Neuroleptinen pahanlaatuinen oireyhtymä

Neuroleptisen pahanlaatuisen oireyhtymän oireita on havaittu silloin kun dopaminerginen hoito on lopetettu äkillisesti (ks. kohta 4.2).

Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä (DAWS)

Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymää on raportoitu dopamiiniagonistien, myös pramipeksolin, käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kun Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden hoito lopetetaan, pramipeksoliannosta on vähennettävä asteittain (ks. kohta 4.2). Rajallisten tietojen mukaan dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymän riski saattaa olla suurempi sellaisilla potilailla, joilla on impulssikontrollin häiriöitä tai jotka saavat dopamiiniagonisteja suurina vuorokausiannoksina ja/tai suurina kumulatiivisina annoksina. Vieroitusoireita voivat olla mm. apatia, ahdistuneisuus, masennus, uupumus, hikoilu sekä kipu, joihin levodopa ei tehoa. Potilaille on kerrottava mahdollisista vieroitusoireista ennen pramipeksoliannoksen asteittaista vähentämistä ja hoidon lopettamista. Potilaiden vointia on seurattava tiiviisti annoksen asteittaisen vähentämisen ja hoidon lopettamisen yhteydessä. Jos vieroitusoireet ovat vaikeita ja/tai ne eivät hellitä, pienimmän tehokkaan pramipeksoliannoksen tilapäistä käyttöä voidaan harkita.

Jäänteet ulosteessa

Jotkut potilaat ovat ilmoittaneet ulosteessa näkyvistä jäänteistä, jotka muistuttavat ehjiä pramipeksolidepottabletteja. Jos potilaat ilmoittavat tällaisesta havainnosta, lääkärin on uudelleenarvioitava potilaan hoitovaste.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Plasman proteiineihin sitoutuminen

Pramipeksoli sitoutuu plasman proteiineihin vain vähän (< 20 %), ja sen biotransformaatio ihmisellä on vähäistä. Tämän vuoksi yhteisvaikutukset sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vaikuttavat sitoutumiseen plasman proteiineihin tai biotransformaation kautta tapahtuvaan eliminoitumiseen, ovat epätodennäköisiä. Koska antikolinergiset lääkeaineet eliminoituvat pääasiallisesti biotransformaation kautta, potentiaalinen yhteisvaikutus on rajoitettu. Kuitenkaan yhteisvaikutuksia antikolinergisten lääkeaineiden kanssa ei ole tutkittu. Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia selegiliinin tai levodopan kanssa ei ole.

Lääkeaineet, jotka estävät aktiivista munuaiseliminaatiota tai kilpailevat siitä

Simetidiini vähensi pramipeksolin munuaispuhdistumaa n. 34 %:lla, todennäköisesti estämällä kationisten aineiden erittymistä munuaistubulusten kautta. Siksi lääkevalmisteilla, jotka estävät tätä aktiivista erittymistä munuaistubulusten kautta tai jotka itse eliminoituvat samalla tavalla, kuten esim. simetidiini, amantadiini, meksiletiini, tsidovudiini, sisplatiini, kiniini ja prokaiiniamidi voi olla yhteisvaikutuksia pramipeksolin kanssa. Seurauksena tästä pramipeksolin puhdistuma pienenee. Pramipeksoliannoksen pienentämistä tulee harkita, kun näitä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti pramipeksolivalmisteen kanssa.

Yhdistäminen levodopan kanssa

Kun pramipeksolia annetaan yhdessä levodopan kanssa suositellaan levodopa-annoksen pienentämistä ja muiden parkinsonismilääkevalmisteiden annoksen säilyttämistä ennallaan, kun pramipeksoliannosta suurennetaan.

Potilaita pitää varoittaa mahdollisesta pramipeksolin vaikutuksen lisääntymisestä yhteiskäytössä muiden rauhoittavien lääkevalmisteiden tai alkoholin kanssa (ks. kohdat 4.4, 4.7 ja 4.8).

Antipsykoottiset lääkevalmisteet

Antipsykoottisten lääkevalmisteiden käyttöä yhdessä pramipeksolin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.4), esim. jos antagonistisia vaikutuksia on odotettavissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Valmisteen vaikutusta ihmisen raskauteen ja imetykseen ei ole tutkittu. Rotilla ja kaneilla tehdyissä tutkimuksissa pramipeksoli ei ollut teratogeeninen, mutta oli sikiötoksinen rotilla annoksilla, jotka olivat myös emolle toksisia (ks. kohta 5.3). Pramipeksolia ei pidä käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä, eli mahdollinen hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin mahdollinen riski sikiölle.

Imetys

Koska pramipeksolihoito estää prolaktiinin erittymistä ihmisellä, maidoneritys todennäköisesti estyy. Pramipeksolin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu ihmisellä. Rotissa radioaktiivisesti merkityn lääkeaineen pitoisuus maidossa oli suurempi kuin plasmassa. Ihmistutkimusten tulosten puuttuessa Pramipeksolia ei pidä käyttää imetyksen aikana. Kuitenkin, jos sen käyttö on välttämätöntä, imetys tulee keskeyttää.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ihmisillä ei ole tehty. Eläinkokeissa pramipeksolilla oli vaikutusta kiimakiertoon ja se vähensi naaraiden hedelmällisyyttä kuten on odotettua dopamiiniagonisteilla. Näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyden suhteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Pramipeksolilla voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Hallusinaatioita ja uneliaisuutta saattaa ilmetä pramipeksolihoidon yhteydessä.

Pramipeksolihoitoa saavia potilaita, joilla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, pitää neuvoa olemaan ajamatta autoa tai tekemättä sellaista, missä vähentynyt valppaus voisi aiheuttaa heille itselleen tai muille vakavan vammautumisen tai kuoleman (esim. koneiden käyttäminen), kunnes toistuvat oireet ja uneliaisuus katsotaan hävinneiksi (ks. myös kohta 4.4, 4.5 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhdistettyjen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten analyysiin perustuen (yhteensä 1 778 Parkinsonin tautia sairastavaa pramipeksolipotilasta ja 1 297 lumelääkepotilasta) haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti kummassakin ryhmässä. Pramipeksolipotilasta 67 % ja lumelääkepotilasta 54 % ilmoitti ainakin yhden haittavaikutuksen.

Suurin osa lääkevalmisteen haittavaikutuksista ilmenee yleensä hoidon alkuvaiheessa ja useimmat niistä häviävät hoitoa jatkettaessa. Elinjärjestelmäluokituksen sisällä haittavaikutukset on lueteltu yleisyyden mukaan (niiden potilaiden lukumäärä, joiden oletetaan saavan haittavaikutuksia), käyttäen seuraavia luokituksia: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Yleisimmin ($\geq 5\%$) ilmoitetut haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän pramipeksolihoiton kuin lumelääkehoidon aikana, olivat Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla pahoinvointi, dyskinesia, hypotensio, heitehuimaus, uneliaisuus, unettomuus, ummetus, aistiharhat, päänsärky ja uupumus. Uneliaisuuden esiintymistiheys lisääntyy käytettäessä suurempia annoksia kuin 1,5 mg/vrk pramipeksolisuolaa (ks. kohta 4.2). Tavallisempi haittavaikutus, kun hoitoon kuului myös levodopa, oli dyskinesia. Hypotensiota saattaa esiintyä hoidon alussa, etenkin jos pramipeksolin annostusta nostetaan liian nopeasti.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot			keuhkokuume		
Umpieritys			antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys ¹		
Psyykkiset häiriöt		unettomuus, aistiharhat, epänormaalit unet, sekavuustila, heikentyneeseen impulssi-kontrolliin ja pakko-oireiluun liittyvät käyttäytymisoireet	pakonomainen ostaminen, sairaaloinen pelihimo, levottomuus, hyperseksuaalisuus, harhaluulot, libidohäiriöt, vainoharhaisuus, delirium, ahmiminen ¹ , ylensyöminen ¹	mania	
Hermosto	uneliaisuus, heitehuimaus, dyskinesia	päänsärky	äkillinen nukahtaminen, muistinmenetykset, hyperkinesia, pyörtäminen		
Silmät		näön heikkeneminen, mukaan lukien kahtena näkeminen, näön hämärtyminen, huonontunut näöntarkkuus			
Sydän			sydämen vajaatoiminta ¹		
Verisuonisto		hypotensio			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			hengenahdistus, hikka		
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi	ummetus, oksentelu			
Iho ja ihonalainen kudokset			yliherkkyys, kutina, ihottuma		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		uupumus, perifeerinen turvotus			Dopamiinagonistien vieroitusoireyhtymä, mukaan lukien apatia, ahdistuneisuus, masennus, uupumus, hikoilu ja kipu
Tutkimukset		painon väheneminen, mukaan lukien ruokahalun väheneminen	painon lisääntyminen		

¹ Tämä haittavaikutus on havaittu markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. 95 %:n varmuudella yleisyysluokitus on enintään melko harvinainen, mahdollisesti vielä tätäkin alempi. Tarkan yleisyyden

arviointi ei ole mahdollista, koska tämä haittavaikutus ei tullut esiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 2 762 Parkinsonin tautia sairastavaa pramipeksolilla hoidettua potilasta.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Uneliaisuus

Pramipeksoliin liittyy yleisesti uneliaisuus ja siihen on melko harvoin liittynyt voimakasta päiväuneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista (ks. myös kohta 4.4).

Libidohäiriöt

Pramipeksoliin saattaa melko harvoin liittyä libidohäiriöitä (lisääntymistä tai vähentymistä).

Impulssikontrollin häiriöt

Pelihimoa, lisääntynyttä sukupuolista halua, hyperseksuaalisuutta, pakonomaista tuhlaamista tai ostelua, ahmimista ja pakonomaista syömistä, voi esiintyä potilailla, jotka ovat käyttäneet dopamiiniagonistia, mukaan lukien pramipeksolia (ks. kohta 4.4).

Poikkileikkausmaisessa retrospektiivisessä seulonta- ja tapaus-verrokkitutkimuksessa, johon osallistui 3 090 Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta, 13,6 %:lla kaikista dopaminergistä tai ei-dopaminergistä hoitoa saavista potilaista oli heikentyneen impulssikontrollin oireita viimeisen kuuden kuukauden aikana. Havaittuja oireita olivat mm. sairaaloinen pelihimo, pakonomainen ostaminen, ahmiminen ja pakonomainen seksuaalikäyttäytyminen (hyperseksuaalisuus). Mahdollisia yksittäisiä riskitekijöitä heikentyneeseen impulssikontrolliin olivat dopaminerginen hoito ja dopaminergisen hoidon suuremmat annokset, nuorempi ikä (≤ 65 vuotta), naimattomuus ja potilaan itse raportoima sairaaloinen pelihimon esiintyminen suvussa.

Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä

Dopamiiniagonistien, mukaan lukien pramipeksolin, vähentämisen tai lopettamisen yhteydessä ei-motoriset haittavaikutukset ovat mahdollisia. Oireita ovat mm. apatia, ahdistuneisuus, masennus, uupumus, hikoilu sekä kipu (ks. kohta 4.4).

Sydämen vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on pramipeksolia käyttäneillä potilailla raportoitu sydämen vajaatoimintaa. Farmakoepidemiologisissa tutkimuksissa pramipeksolin käyttö oli yhteydessä suurentuneeseen sydämen vajaatoiminnan riskiin verrattuna tilanteeseen, jossa pramipeksolia ei käytetty (havaittu riskisuhde 1,86; 95 % CI, 1,21–2,85).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suuresta yliannostuksesta ei ole kliinisiä kokemuksia. Todennäköiset haittavaikutukset kuten pahoinvointi, oksentelu, hyperkinesia, hallusinaatiot, agitaatio ja hypotensio liittyvät dopamiiniagonistin farmakodynaamiseen profiiliin. Dopamiiniagonistin yliannostukseen ei ole spesifistä antidoottia. Jos merkkejä keskushermoston stimulaatiosta ilmenee, neuroleptin anto voi olla indisoitu. Yliannostuksen hoito voi vaatia elintoimintoja tukevia hoitotoimenpiteitä mahahuuhtelun, iv-nesteytyksen, aktiivihien annon ja EKG-valvonnan lisäksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: parkinsonismilääkkeet, dopamiiniagonistit, ATC-koodi: N04BC05

Vaikutusmekanismi

Pramipeksoli on dopamiiniagonisti, joka sitoutuu erittäin selektiivisesti ja spesifisti dopamiini D2-alaryhmän reseptoreihin, erityisesti D3-reseptoreihin, ja jolla on täysi sisäinen ("intrinsic") vaikutus.

Pramipeksoli lievittää Parkinsonin taudille tyypillisiä motoriikan häiriöitä stimuloimalla striatumin dopamiinireseptoreita. Eläinkokeissa on havaittu, että pramipeksoli estää dopamiinin synteesiä, vapautumista ja kiertoa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vapaaehtoisissa koehenkilöissä on havaittu annoksesta riippuvaista prolaktiinipitoisuuden vähenemistä. Terveillä vapaaehtoisilla tehty kliininen tutkimus, jossa pramipeksolidepottablettien annosta titrattiin nopeammin kuin suositellaan (joka 3. päivä) 3,15 mg:aan pramipeksoliamästä (vastaa 4,5 mg suolaa) vuorokaudessa, ilmeni verenpaineen ja sydämen sykkeen nousua. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu potilastutkimuksissa.

Kliininen teho ja turvallisuus Parkinsonin taudin hoidossa

Pramipeksoli lievittää idiopaattista Parkinsonin tautia sairastavien oireita. Lumelääke kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana n. 1 800 pramipeksolia saanutta potilasta (Hoehn ja Yahr asteikolla I - V). Näistä n. 1 000 oli taudin edenneessä vaiheessa, sai samanaikaisesti levodopahoitoa ja kärsi motorisista komplikaatioista.

Varhaisvaiheen ja pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoidossa pramipeksolihoitoon teho kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa säilyi n. 6 kuukauden ajan. Yli 3 vuotta kestäneissä avoimissa jatkotutkimuksissa ei havaittu tehon alenemista.

Kontrolloidussa, kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa ensimmäiseksi hoidoksi annettu pramipeksolilääkitys viivästytti motoristen oireiden alkamista ja vähensi niiden esiintymistä merkittävästi enemmän kuin levodopa. Tämä pramipeksolilla saavutettu motoristen oireiden viivästyminen tulee suhteuttaa siihen, että levodopa paransi enemmän motorisia toimintoja, jotka mitattiin UPDRS-asteikon keskimuutoksena. Hallusinaatioita ja uneliaisuutta esiintyi annoksen titrausvaiheessa pramipeksolilla lääkityillä enemmän, mutta näiden oireiden esiintyvyydessä ei ollut ryhmien välillä eroa ylläpitolääkityksen aikana. Nämä tiedot tulee ottaa huomioon aloitettaessa pramipeksolihoito Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla.

Pramipeksolidepottablettien tehoa ja turvallisuutta Parkinsonin taudin hoidossa arvioitiin monikansallisessa lääkekehitysohjelmassa, joka koostui kolmesta satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta. Kaksi tutkimusta tehtiin varhaisvaiheen Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla ja yksi tutkimus pitkälle edennyttä Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla.

Pramipeksolidepottablettien paremmuus lumelääkkeeseen nähden osoitettiin 18 viikon hoidon jälkeen sekä ensisijaisen tehon päätetapahtuman (UPDRS-asteikon osioiden II ja III pisteet) että keskeisen toissijaisen tehon päätetapahtuman (CGI-I- ja PGI-I-muutokset) suhteen kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 539 varhaisvaiheen Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta. Tehon osoitettiin säilyvän, kun potilaita hoidettiin 33 viikon ajan. Pramipeksolidepottabletit olivat vähintään välittömästi vapautuvien pramipeksolitablettien veroisia, kun arviointiperusteena käytettiin UPDRS-asteikon osioiden II ja III pistemääriä 33 viikon kohdalla.

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 517 pitkälle edennyttä Parkinsonin tautia sairastavaa ja samanaikaista levodopahoitoa käyttävää potilasta, todettiin

pramipeksolidepottablettien paremmuus lumelääkkeeseen nähden 18 hoitoviikon jälkeen sekä ensisijaisen tehon päätetapahtuman (UPDRS-asteikon osioiden II ja III pistemäärä) että keskeisen toissijaisen tehon päätetapahtuman (off-vaiheiden kesto) suhteen.

Yhdessä yössä tapahtuvan vaihdon tehoa ja turvallisuutta siirryttäessä pramipeksolitabeteista pramipeksolidepottabletteihin samalla vuorokausiannoksella arvioitiin varhaisvaiheen Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa.

Kun 103 potilasta siirtyi käyttämään pramipeksolidepottabletteja, hoidon teho säilyi 87 potilaalla. Näistä 87 potilaasta 82,8 % ei muuttanut lääkannostaan, 13,8 % suurensi sitä ja 3,4 % pienensi sitä.

16 potilasta ei täyttänyt UPDRS-asteikon osioiden II ja III pistemäärällä mitattuja tehon säilymisen kriteerejä. Heistä puolella muutos lähtötilanteeseen nähden ei ollut kliinisesti merkittävä. Vain yksi pramipeksolidepottabletteihin siirtynyt potilas joutui lopettamaan hoidon lääkkeen aiheuttamien haittavaikutusten vuoksi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pramipeksolivalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa Parkinsonin taudissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pramipeksoli imeytyy täydellisesti oraalisen annon jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on yli 90 %.

Vaiheen I tutkimuksessa, jossa välittömästi vapautuvia ja depotmuotoisia pramipeksolitabetteja otettiin tyhjiin mahaan, plasman minimi- ja huippupitoisuudet (C_{min} , C_{max}) ja altistus (AUC) olivat samankaltaiset, kun tutkimushenkilöt ottivat joko pramipeksolidepottabletteja kerran vuorokaudessa tai pramipeksolitabetteja samalla annoksella kolmesti vuorokaudessa.

Pramipeksolidepottablettien annostelu kerran vuorokaudessa vähentää plasman pramipeksolipitoisuuksien vaihtelua 24 tunnin aikana verrattuna tilanteeseen, jossa välittömästi vapautuvia pramipeksolitabetteja otetaan kolmesti vuorokaudessa.

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6 tunnin kuluttua kerran vuorokaudessa otettavien pramipeksolidepottablettien annostelun jälkeen. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan viimeistään 5 päivän jatkuvan annostelun jälkeen.

Ruoka ei yleisesti vaikuta pramipeksolin hyötyosuuteen. Terveillä vapaaehtoisilla runsasrasvainen ateria suurensi kerta-annoksen jälkeistä huippupitoisuutta (C_{max}) noin 24 %, ja toistuvien annosten jälkeistä huippupitoisuutta noin 20 %. Huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika piteni noin 2 tuntia. Ruoalla ei ollut vaikutusta kokonaisaltistukseen (AUC). Huippupitoisuuden nousun ei katsota olevan kliinisesti merkityksellistä. Pramipeksolidepottablettien turvallisuutta ja tehoa selvittäneissä vaiheen III tutkimuksissa potilaita kehoitettiin ottamaan tutkimuslääke aterioista riippumatta.

Henkilön paino ei vaikuta AUC-arvoon, mutta sen todettiin vaikuttavan jakautumistilavuuteen ja siten myös huippupitoisuuksiin (C_{max}). 30 kg:n painon lasku suurentaa C_{max} -arvoja 45 %. Parkinsonin tautia koskeneissa kliinisissä vaiheen III tutkimuksissa potilaan painon ei kuitenkaan havaittu vaikuttaneen pramipeksolidepottablettien terapeuttiseen vaikutukseen eikä niiden siedettävyyteen. Pramipeksolin kinetiikka on lineaarinen ja plasmapitoisuudet eri potilaiden välillä vaihtelevat vain vähän.

Jakautuminen

Pramipeksolin sitoutuminen proteiineihin ihmisellä on erittäin vähäistä (< 20 %), ja jakautumistilavuus on suuri (400 l). Rotalla on havaittu aivokudoksessa suuria pramipeksolipitoisuuksia; pitoisuudet olivat noin 8-kertaisia plasmapitoisuuksiin verrattuna.

Biotransformaatio

Pramipeksoli metaboloituu ihmisellä vain vähän.

Eliminaatio

Pramipeksoli eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana munuaisten kautta; noin 90 % ¹⁴C-merkitystä annoksesta erittyy munuaisten kautta ja vain alle 2 % annoksesta erittyy ulosteisiin. Pramipeksolin kokonaispuhdistuma on noin 500 ml/min ja munuaispuhdistuma noin 400 ml/min. Eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) vaihtelee nuorten potilaiden 8 tunnista iäkkäiden potilaiden 12 tuntiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuustutkimuksissa osoitettiin, että pramipeksolin toistettu annos aiheutti funktionaalisia vaikutuksia, jotka pääasiallisesti kohdistuivat keskushermostoon ja naaraiden lisääntymistoimintoihin. Todennäköisesti nämä aiheutuivat pramipeksolin laajentuneesta farmakodynaamisesta vaikutuksesta.

Diastolisen ja systolisen verenpaineen sekä sydämen sykkeen aleneminen havaittiin minisialla. Apinoilla huomattiin hypotensiivistä vaikutusta.

Pramipeksolin mahdollisia vaikutuksia lisääntymistoimintoihin on tutkittu rotilla ja kaneilla. Pramipeksoli ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla, mutta rotalla todettiin sikiötoksisuutta emolle toksisilla annoksilla. Eläinlajien valinnasta ja tutkittujen parametrien rajoitetusta määrästä johtuen pramipeksolin haittavaikutuksia raskauteen tai urosten hedelmällisyyteen ei ole täysin selvitetty.

Rotilla on havaittu sukupuolielinten kehityksen viiveitä (kuten esinahan irtoamista ja emättimen avautumista). Tämän merkitystä ihmisille ei tunneta.

Pramipeksoli ei ollut mutageeninen. Karsinogeenisuustutkimuksessa urosrotilla kehittyi Leydigin solujen hyperplasia ja adenoomia, jotka voidaan olettaa johtuvan pramipeksolin prolaktiinia estävästä vaikutuksesta. Tällä löydöksellä ei ole kliinistä merkitystä ihmiselle. Sama tutkimus osoitti myös, että annoksella 2 mg/kg (suolana) ja suuremmilla annoksilla pramipeksolin vaikutukseen liittyi retinan rappeutuminen albinorotilla. Tätä vaikutusta ei havaittu pigmentoiduilla rotilla eikä myöskään kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa albinohiirillä tai millään muulla tutkitulla lajilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi
Kalsiumvetyfosfaatti
Magnesiumstearaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

0,26 mg: Al/OPA-Al-PVC-läpipainopakkaus: 10, 30 ja 100 depottablettia
0,52 mg: Al/OPA-Al-PVC-läpipainopakkaus: 10, 30 ja 100 depottablettia
1,05 mg: Al/OPA-Al-PVC-läpipainopakkaus: 10, 30 ja 100 depottablettia
1,57 mg: Al/OPA-Al-PVC-läpipainopakkaus: 30 ja 100 depottablettia
2,10 mg: Al/OPA-Al-PVC-läpipainopakkaus: 10, 30 ja 100 depottablettia
2,62 mg: Al/OPA-Al-PVC-läpipainopakkaus: 10, 30 ja 100 depottablettia
3,15 mg: Al/OPA-Al-PVC-läpipainopakkaus: 30 ja 100 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

0,26 mg: 36323
0,52 mg: 36324
1,05 mg: 36325
1,57 mg: 36326
2,10 mg: 36327
2,62 mg: 36328
3,15 mg: 36329

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.12.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.11.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pramipexol STADA 0,26 mg depottabletter
Pramipexol STADA 0,52 mg depottabletter
Pramipexol STADA 1,05 mg depottabletter
Pramipexol STADA 1,57 mg depottabletter
Pramipexol STADA 2,10 mg depottabletter
Pramipexol STADA 2,62 mg depottabletter
Pramipexol STADA 3,15 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pramipexol Stada 0,26 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 0,375 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,26 mg pramipexol.

Pramipexol Stada 0,52 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 0,75 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,52 mg pramipexol.

Pramipexol Stada 1,05 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 1,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 1,05 mg pramipexol.

Pramipexol Stada 1,57 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 2,25 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 1,57 mg pramipexol.

Pramipexol Stada 2,10 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 3 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 2,10 mg pramipexol.

Pramipexol Stada 2,62 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 3,75 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 2,62 mg pramipexol.

Pramipexol Stada 3,15 mg depottabletter:

Varje depottablett innehåller 4,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 3,15 mg pramipexol.

Observera!

Pramipexoldoser i publicerad litteratur hänför sig till saltet.

Doseringen anges därför både som pramipexolbas och som pramipexolsalt (inom parentes).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

Pramipexol Stada 0,26 mg depottabletter: Tabletterna på 9 mm är vita eller benvita, runda, med plan yta, med fasade kanter och präglad med 026 på ena sidan.

Pramipexol Stada 0,52 mg depottabletter: Tabletterna på 10 mm är vita eller benvita, runda, bikonvexa och präglad med 052 på ena sidan.

Pramipexol Stada 1,05 mg depottabletter: Tabletterna på 10 mm är vita eller benvita, runda, bikonvexa och präglad med 105 på ena sidan.

Pramipexol Stada 1,57 mg depottabletter: Tabletterna på 10 mm är vita eller benvita, runda, bikonvexa och präglad med 157 på ena sidan.

Pramipexol Stada 2,10 mg depottabletter: Tabletterna på 10 mm är vita eller benvita, runda, bikonvexa och präglad med 210 på ena sidan.

Pramipexol Stada 2,62 mg depottabletter: Tabletterna på 10 mm är vita benvita, runda, bikonvexa och präglad med 262 på ena sidan.

Pramipexol Stada 3,15 mg depottabletter: Tabletterna på 11 mm är vita eller benvita, runda, med plan yta, med fasade kanter och präglad med 315 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pramipexol Stada är avsett för vuxna som symtomatisk behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom, enbart (utan levodopa) eller i kombination med levodopa, dvs. under hela sjukdomsförloppet fram till sena stadier när effekten av levodopa avtar eller blir ojämn och fluktuationer i den terapeutiska effekten uppträder (dosglapp eller ”on off”-fenomen).

4.2 Dosering och administreringsätt

Pramipexol Stada depottabletter är en oral beredning av pramipexol som tas en gång dagligen.

Dosering

Initial behandling

Dosen ökas gradvis från en initialdos på 0,26 mg bas (0,375 mg salt) per dag, med dosökning var femte till var sjunde dag. Förutsatt att patienten inte får intolerera biverkningar, bör dosen titreras för att uppnå maximal terapeutisk effekt.

Schema för dosökning med Pramipexol Stada		
Vecka	Dygnsdos (mg bas)	Dygnsdos (mg salt)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Om ytterligare dosökning är nödvändig ska den dagliga dosen ökas med 0,52 mg bas (0,75 mg salt) en gång i veckan upp till en maximal dos på 3,15 mg bas (4,5 mg salt) per dag. Det bör dock noteras att incidensen av somnolens ökar vid doser högre än 1,05 mg bas (1,5 mg salt) per dag (se avsnitt 4.8).

Patienter som redan behandlas med pramipexol tabletter kan byta till pramipexol depottabletter från ena dagen till nästa, vid samma dygnsdos. Efter byte till pramipexol depottabletter kan dosen anpassas efter hur patienten svarar på behandlingen (se avsnitt 5.1).

Underhållsbehandling

Den individuella dosen för pramipexol bör vara mellan 0,26 mg bas (0,375 mg salt) och maximalt 3,15 mg bas (4,5 mg salt) per dag. Under dosökningsfasen i pivotala studier, observerades effekt med den initiala dosen på 1,05 mg bas (1,5 mg salt) dagligen. Ytterligare dosjusteringar skall baseras på klinisk effekt och förekomst av biverkningar. I kliniska studier behandlades ungefär 5% av patienterna med doser lägre än 1,05 mg bas (1,5 mg salt). Vid sena stadier av Parkinsons sjukdom kan doser av pramipexol som är högre än 1,05 mg bas (1,5 mg salt) per dag vara av värde när en reduktion av levodopadosen eftersträvas. Doseringen av levodopa bör reduceras vid behandling med pramipexol, både under dosökningsfasen och vid underhållsbehandling, baserat på den enskilda patientens reaktion (se avsnitt 4.5).

Glömd dos

När intag av en dos pramipexol depottabletter glöms bort, ska dosen tas inom 12 timmar efter ordinarie tidpunkt. Efter 12 timmar, ska den missade dosen utelämnas, och nästa dos tas nästa dag vid den ordinarie tidpunkten.

Utsättning av behandlingen

Abrupt utsättning av dopaminerg behandling kan leda till uppkomst av neuroleptiskt malignt syndrom eller utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist. Pramipexoldosen reduceras stegvis med 0,52 mg bas (0,75 mg salt) per dag tills dagsdosen sänkts till 0,52 mg bas (0,75 mg salt). Därefter ska dosen reduceras med 0,26 mg bas (0,375 mg salt) per dag (se avsnitt 4.4). Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist kan fortfarande uppstå under nedtrappning och en tillfällig ökning av dosen kan bli nödvändig innan nedtrappningen återupptas (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen av pramipexol är beroende av njurfunktionen. Följande dosschema föreslås: Vid behandling av patienter med kreatininclearance över 50 ml/min behöver varken dygnsdosen eller doseringsfrekvensen minskas.

Hos patienter med kreatininclearance mellan 30 och 50 ml/min bör behandlingen initieras med 0,26 mg pramipexol depottabletter varannan dag. Försiktighet bör iaktas och noggrann bedömning av behandlingseffekt och tolerabilitet bör göras innan ökning till daglig dosering sker efter en vecka. Om ytterligare dosökning är nödvändig, bör dosen ökas med 0,26 mg pramipexolbas per vecka upp till maximala dosen 1,57 mg pramipexolbas (2,25 mg salt) per dag.

Behandling av patienter med kreatininclearance under 30 ml/min med pramipexol depottabletter rekommenderas inte eftersom data saknas för denna patientpopulation. Användning av pramipexol tablett bör övervägas.

Om njurfunktionen försämras under underhållsbehandling, bör rekommendationerna ovan följas.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion behöver dosen troligen inte minskas, eftersom 90% av den absorberade aktiva substansen utsöndras via njurarna. Inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av pramipexol har dock inte undersökts.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för pramipexol för barn under 18 år har inte fastställts. Det finns ingen relevant användning av pramipexol för en pediatrisk population vid indikationen Parkinsons sjukdom.

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela med vatten och får inte tuggas, delas eller krossas. Tabletterna kan tas med eller utan samtidigt födointag och bör tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med Parkinsons sjukdom som har nedsatt njurfunktion bör dosen reduceras enligt avsnitt 4.2.

Hallucinationer

Hallucinationer förekommer som biverkan vid behandling med dopaminagonister och levodopa. Patienterna bör informeras om att hallucinationer (främst visuella) kan förekomma.

Dyskinesi

Vid sena stadier av Parkinsons sjukdom kan dyskinesi förekomma under den initiala dos pramipexol ökningsfasen vid kombinationsbehandling med levodopa. Om dyskinesier uppträder bör dosen levodopa minskas.

Dystoni

Axial dystoni som innefattar antecollis, kamptokormi och pleurotonus (Pisa-syndrom) har ibland rapporterats för patienter med Parkinsons sjukdom efter behandlingsstart eller stegvis dosökning av pramipexol. Även om dystoni kan vara ett symptom på Parkinsons sjukdom har symptomen hos dessa patienter förbättrats efter dossänkning eller utsättande av pramipexol. Om dystoni inträffar bör den dopaminerga behandlingsregimen ses över och justering av pramipexoldosen övervägas.

Plötsligt insomnande och somnolens

Pramipexol har associerats med somnolens och episoder av plötsligt insomnande, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsligt insomnande under vardagsaktiviteter, i vissa fall utan att patienten är medveten om det eller förvarnats, har rapporterats i mindre vanliga fall. Patienterna bör informeras om detta och rådas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av maskiner vid behandling med pramipexol. Patienter som har upplevt somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande ska avstå från bilkörning och användning av maskiner under behandling med SIFROL. Dessutom bör en minskning av dosen eller utsättande av behandlingen övervägas. På grund av möjliga additiva effekter bör patienter rådas till försiktighet vid användning av andra sederande läkemedel eller alkohol i kombination med pramipexol (se avsnitt 4.5, 4.7 och 4.8).

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet följas upp avseende utvecklandet av störd impuls kontroll. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på att symptom på störd impuls kontroll inklusive patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive pramipexol. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om sådana symptom utvecklas.

Mani och delirium

Patienter ska regelbundet följas upp avseende tecken på mani och delirium. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på att mani och delirium kan förekomma hos patienter som behandlas med pramipexol. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om sådana symptom utvecklas.

Patienter med psykotiska tillstånd

Patienter med psykotiska tillstånd bör endast behandlas med dopaminagonister om den potentiella nyttan överväger risken. Samtidigt administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol skall undvikas (se avsnitt 4.5).

Oftalmologiska undersökningar

Oftalmologiska undersökningar bör genomföras regelbundet, eller om synstörningar uppträder.

Svår kardiovaskulär sjukdom

Försiktighet ska iakttas vid svår kardiovaskulär sjukdom. På grund av risken för ortostatisk hypotension vid dopaminerg behandling, bör blodtrycket följas, särskilt i början av behandlingen.

Malignt neuroleptikasyndrom

Symtom som antyder malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling (se avsnitt 4.2).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

DAWS har rapporterats med dopaminagonister, däribland pramipexol (se avsnitt 4.8). För att avsluta behandling av patienter med Parkinsons sjukdom ska pramipexol sättas ut gradvis (se avsnitt 4.2). Begränsade data tyder på att patienter med störd impuls kontroll och de som får hög dygnsdos och/eller höga kumulativa doser av dopaminagonister kan löpa högre risk att utveckla DAWS.

Utsättningssymtom kan omfatta apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta och svarar inte på levodopa. Innan pramipexol trappas ned och sätts ut ska patienterna informeras om eventuella utsättningssymtom. Patienterna ska övervakas noga under nedtrappning och utsättning. Vid svåra och/eller ihållande utsättningssymtom kan tillfällig återinsättning av pramipexol vid den lägsta effektiva dosen övervägas.

Rester i avföring

Vissa patienter har rapporterat förekomst av rester i feces som kan likna intakta pramipexol depottabletter. Om patienter rapporterar en sådan observation ska läkaren bedöma patientens behandlingssvar på nytt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Plasmaproteinbindning

Pramipexol binds till plasmaproteiner i en mycket liten utsträckning (<20%), och graden av metabolism är låg hos människa. Interaktioner med andra läkemedel som påverkar proteinbindningen eller elimineras via metabolism är därför inte trolig. Antikolinergika elimineras huvudsakligen genom metabolism, vilket gör att möjligheten till interaktioner är begränsad, interaktioner med antikolinergika har dock inte studerats. Det finns inga farmakokinetiska interaktioner med selegilin och levodopa.

Substanser som hämmar aktiv renal elimination

Cimetidin reducerade renalt clearance av pramipexol med ca 34 %, troligen genom hämning av njurtubulis aktiva sekretion av katjoner. Läkemedel som hämmar denna eliminationsväg eller elimineras via denna väg, såsom cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatin, kinin och prokainamid kan interagera med pramipexol med minskad clearance för pramipexol som resultat. Minskning av pramipexoldosen bör övervägas vid samtidig användning av dessa läkemedel och pramipexol.

Kombination med levodopa

När pramipexol ges tillsammans med levodopa rekommenderas minskning av dosen levodopa och dosen av andra Parkinsonläkemedel ska hållas oförändrad när dosen pramipexol ökas.

På grund av möjliga additiva effekter bör patienter rådas till försiktighet vid användning av andra sederande läkemedel eller alkohol i kombination med pramipexol (se avsnitt 4.4, 4.7 och 4.8).

Antipsykotiska läkemedel

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol ska undvikas (se avsnitt 4.4) t.ex. om antagonistiska effekter kan förväntas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Effekten på graviditet och amning har inte undersökts hos människa. Pramipexol hade inga teratogena effekter i studier på råtta och kanin, men hos råtta förekom embryotoxiska effekter vid doser som var toxiska för honorna (se avsnitt 5.3). Pramipexol bör inte användas under graviditet utom när det är nödvändigt, dvs. om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Eftersom pramipexolbehandling hämmar sekretionen av prolaktin hos människa kan en hämning av mjölksekretionen förväntas. Utsöndringen av pramipexol i bröstmjolk har inte studerats hos kvinnor. Hos råtta var koncentrationen av aktivt ämne högre i bröstmjolk än i plasma.

I avsaknad av humandata bör pramipexol inte användas av ammande kvinnor. Om behandlingen anses nödvändig, bör amningen avbrytas.

Fertilitet

Inga studier avseende effekten på fertilitet hos människa har utförts. I djurstudier påverkade pramipexol östrogencykeln och reducerade fertiliteten hos honor, vilket kan förväntas av dopaminagonister. Dock indikerade dessa studier inte någon direkt eller indirekt skadlig effekt på manlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pramipexol Stada kan starkt påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Hallucinationer och somnolens kan förekomma.

Patienter som behandlas med pramipexol och råkar ut för somnolens och/eller plötsligt insomnande ska instrueras att avstå från bilkörning eller aktiviteter vid vilka sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. användning av maskiner) till dess sådana upprepade episoder och somnolens har upphört (se även avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

4.8 Biverkningar

Baserat på en analys av poolade placebo-kontrollerade studier, som omfattade totalt 1 778 patienter med Parkinsons sjukdom behandlade med pramipexol och 1 297 patienter behandlade med placebo, rapporterades biverkningar ofta i båda grupperna. 67 % av patienterna i pramipexol-gruppen och 54 % i placebo-gruppen rapporterade minst en biverkan.

De flesta biverkningar uppträder vanligtvis kort efter att behandlingen påbörjats och tenderar att upphöra vid fortsatt behandling. Inom varje organsystem listas biverkningarna efter frekvensrubriker (antal patienter som förväntas få biverkningen), följande kategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

De vanligaste biverkningar ($\geq 5\%$) som rapporterades hos patienter med Parkinsons sjukdom och förekom oftare vid behandling med pramipexol än med placebo var illamående, dyskinesi, hypotension, yrsel, somnolens, sömnsvårigheter, förstoppning, hallucinationer, huvudvärk och trötthet. Incidensen av somnolens ökade vid doser högre än 1,5 mg pramipexolsalt per dag (se avsnitt 4.2). En biverkan som förekom oftare vid kombination med levodopa var dyskinesi. Hypotension kan förekomma i början av behandlingen, särskilt om pramipexol-dosen titreras upp alltför snabbt.

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Pneumoni.		

Endokrina systemet			Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹ .		
Psykiska störningar		insomni, hallucinationer, onormala drömmar, förvirring, beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende	tvångsmässigt köpbeteende, patologiskt spelberoende, rastlöshet, hypersexualitet, vanföreställningar, störningar av libido, paranoia, delirium, hetsätning ¹ , hyperfagi ¹	mani	
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens, yrsel, dyskinesi	huvudvärk	plötsligt insomnande, amnesi, hyperkinesi, synkope		
Ögon		Synförsämring inklusive diplopi, dimsyn och nedsatt synskärpa			
Hjärtat			hjärtsvikt ¹		
Blodkärl		hypotension			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné, hicka		
Magtarmkanalen	illamående	förstoppning, kräkningar			
Hud och subkutan vävnad			överkänslighet, pruritus, hudutslag		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		trötthet, perifert ödem			utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta
Undersökningar		viktminskning inklusive minskad aptit.	viktökning.		

¹ En biverkan som observerats efter att produkten kommit ut på marknaden. Med 95 % säkerhet är frekvensen inte högre än för mindre vanliga, men den kan vara lägre. En exakt frekvensuppskattning är inte möjlig eftersom biverkan inte förekom i den kliniska databasen där 2 762 patienter med Parkinsons sjukdom som behandlades med pramipexol ingick.

Beskrivning av valda biverkningar

Somnolens

Pramipexol är vanligen associerat med somnolens och har även i mindre vanliga fall förknippats med överdriven somnolens under dagtid och episoder av plötsligt insomnande (se även avsnitt 4.4).

Störningar av libido

Pramipexol kan i mindre vanliga fall ha samband med störningar av libido (ökning eller minskning).

Störd impuls kontroll

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive pramipexol (se avsnitt 4.4).

I en retrospektiv tvärsnittsundersökning (cross sectional) och fall-kontroll-studie med 3 090 patienter med Parkinsons sjukdom, hade 13,6 % av alla patienter som fick dopaminerg eller icke-dopaminerg behandling symtom på en störd impuls kontroll under de senaste sex månaderna. Symtomen som observerats inkluderar spelberoende, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning, och tvångsmässigt sexuellt beteende (hypersexualitet). Tänkbara oberoende riskfaktorer för störningar i impuls kontrollen omfattade dopaminerg behandling och högre doser av dopaminerg behandling, ålder (≤ 65 år), ensamstående och enligt egen uppgift spelberoende i släkten.

Utsättningssymtom efter behandling med dopaminagonist

Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive pramipexol. Symtom omfattar apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta (se avsnitt 4.4).

Hjärtsvikt

I kliniska studier och från observationer efter produktens inträde på marknaden, har hjärtsvikt rapporterats hos patienter med pramipexol. I en farmakoepidemiologisk studie associerades pramipexol med en ökad risk för hjärtsvikt jämfört med icke-användning av pramipexol (observerat risk ratio 1,86; 95 % konfidensintervall, 1,21 - 2,85).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av kraftig överdosering. De förväntade biverkningarna borde vara relaterade till den farmakodynamiska profilen av en dopaminagonist; illamående, kräkningar, hyperkinesi, hallucinationer, agitation och hypotension. Det finns ingen etablerad antidot vid överdosering av en dopamin-agonist. Om det finns tecken på CNS-stimulering bör ett neuroleptikum användas. Behandling av överdosering kan kräva allmänna stödåtgärder samt ventrikeltömning, intravenös vätsketillförsel, administrering av aktivt kol och EKG-övervakning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminagonister, ATC-kod: N04BC05

Verkningsmekanism

Pramipexol är en dopamin-agonist och binds med hög selektivitet och hög specificitet till dopamin-D₂-subfamiljens receptorer och har framförallt affinitet till D₃-receptorer; substansen är en fullständig agonist.

Pramipexol förbättrar motoriken hos Parkinson-patienter genom stimulering av dopaminreceptorer i striatum. Djurstudier har visat att pramipexol hämmar syntes, frisättning och omsättning av dopamin.

Farmakodynamisk effekt

Hos frivilliga försökspersoner fann man en dosberoende minskning av prolaktin. I en klinisk studie med friska frivilliga försökspersoner där pramipexol depottabletter titrerades snabbare (var tredje dag) än rekommenderat upp till 3,15 mg pramipexolbas (4,5 mg salt) per dag, observerades en ökning av blodtryck och hjärtfrekvens. Sådana effekter observerades inte i studier med patienter.

Klinisk effekt och säkerhet vid Parkinsons sjukdom

Hos patienter leder behandling med pramipexol till symtomförbättring vid idiopatisk Parkinsons sjukdom. Placebokontrollerade kliniska studier inkluderade ca 1 800 patienter i Hoehn och Yahr stadium I-V behandlade med pramipexol. Ungefär 1 000 av dessa patienter hade sen sjukdom med motoriska störningar och behandlades även med levodopa.

I tidig och sen Parkinsons sjukdom bibehölls effekten av pramipexol i kontrollerade kliniska prövningar i cirka 6 månader. I öppna fortsättningsstudier som varade mer än 3 år var det inga tecken på avtagande effekt.

I en kontrollerad dubbelblind studie som pågick i 2 år, ledde initial behandling med pramipexol till signifikant fördröjning av rörelsekomplikationer och deras frekvens minskade jämfört med initial behandling med levodopa. Denna försening av rörelsekomplikationer med pramipexol ska vägas mot en större förbättring av rörelseförmågan med levodopa (mätt som genomsnittlig förändring av UPDRS-värdet). Den totala incidensen av hallucinationer och somnolens under upptitreringsfasen var generellt större i pramipexolgruppen. Vid underhållsbehandling sågs dock inte någon signifikant skillnad. Dessa uppgifter bör beaktas vid påbörjande av pramipexolbehandling hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Säkerheten och effekten hos pramipexol depottabletter vid behandling av Parkinsons sjukdom undersöktes i ett multinationellt program för läkemedelsutveckling som bestod av tre randomiserade kontrollerade studier. Två studier utfördes på patienter med Parkinsons sjukdom i tidigt stadium och en studie utfördes på patienter med Parkinsons sjukdom i sent stadium.

Pramipexol depottabletter visade sig vara överlägset placebo efter 18 veckors behandling både vad gäller primära (UPDRS del II+III-värde) och huvudsakliga sekundära effektmått (svarsfrekvens CGI-I och PGI-I) i en dubbelblind placebo-kontrollerad studie som innefattade totalt 539 patienter i ett tidigt stadium av Parkinsons sjukdom. Hos patienter som behandlades i 33 veckor kvarstod effekten. Pramipexol depottabletter var inte sämre än pramipexol tabletter med omedelbar frisättning, enligt bedömning av UPDRS del II+III-värdet vid vecka 33.

I en dubbelblind placebo-kontrollerad studie som omfattade totalt 517 patienter med Parkinsons sjukdom i sent stadium och samtidig behandling med levodopa, visades pramipexol depottabletter vara överlägset placebo på primära (UPDRS del II+III-värde) och huvudsakliga sekundära ("off-time") effektmått avseende effekt vid 18 veckors behandling.

Effekten och tolerabiliteten av ett byte från en dag till nästa från pramipexol tabletter till pramipexol depottabletter vid samma dygnsdos, utvärderades i en dubbelblind klinisk studie med patienter som hade Parkinsons sjukdom i tidigt stadium.

Effekten kvarstod hos 87 av 103 patienter som bytte till pramipexol depottabletter. Av dessa 87 patienter bytte 82,8 % inte dos, 13,8 % ökade och 3,4 % minskade sin dos.

Hos hälften av de 16 patienter som inte uppfyllde kriterierna på bibehållen effekt i UPDRS del II+III-värde, ansågs förändringen från baseline inte vara kliniskt relevant.

Endast en patient som bytte till pramipexol depottabletter upplevde en läkemedelsrelaterad biverkning som ledde till att behandlingen avbröts.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har givit anstånd från skyldigheten att redovisa resultat från studier av pramipexol i alla pediatrika undergrupper vid Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pramipexol absorberas snabbt och fullständigt efter oral tillförsel. Den absoluta biotillgängligheten är större än 90 %.

I en fas I-studie, där pramipexol tabletter med omedelbar frisättning och depottabletter utvärderades vid fasta, var lägsta och högsta plasmakoncentration (C_{\min} , C_{\max}) och exponering (AUC) ekvivalenta för samma dygnsdos av pramipexol depottabletter som gavs en gång dagligen och pramipexol tabletter som gavs tre gånger dagligen.

Administrering en gång dagligen av pramipexol depottabletter orsakar färre fluktuationer i plasmakoncentration för pramipexol under 24 timmar jämfört med administrering tre gånger dagligen av pramipexol tabletter med omedelbar frisättning.

Maximal plasmakoncentration uppträder ungefär 6 timmar efter administrering av pramipexol depottabletter en gång dagligen. Steady-state för exponering nås senast efter 5 dagars kontinuerlig dosering.

Samtidig administrering med mat påverkar generellt sett inte biotillgängligheten hos pramipexol. Intag av ett fettrikt mål ledde till en ökning av maximal plasmakoncentration (C_{\max}) med ca 24 % efter administrering av en engångsdos och med ungefär 20 % efter administrering av upprepade doser till friska frivilliga försökspersoner, samt en fördröjning på cirka 2 timmar för att nå maximal koncentration. Total exponering (AUC) påverkades inte av samtidigt födointag. Ökningen i C_{\max} anses inte vara kliniskt relevant. I fas III-studier för att fastställa säkerhet och effekt hos pramipexol depottabletter fick patienterna instruktionen att ta studieläkemedlet utan hänsyn till matintag.

Medan kroppsvikt inte påverkar AUC, fann man att den påverkar distributionsvolymen och därmed också maximala koncentrationen C_{\max} . En minskning av kroppsvikten med 30 kg resulterar i en ökning av C_{\max} med 45 %. I Fas III-studier med patienter som har Parkinsons sjukdom observerades dock ingen kliniskt relevant påverkan av kroppsvikten på behandlingseffekten och tolerabiliteten av pramipexol depottabletter.

Pramipexol uppvisar linjär kinetik och liten interindividuell variation i plasmakoncentrationen.

Distribution

Hos människa är proteinbindningen av pramipexol mycket låg (<20 %) och distributionsvolymen stor (400 l). Hos råttor fann man hög koncentration i hjärnvävnad (ungefär 8 gånger högre än i plasma).

Metabolism

Pramipexol metaboliseras endast i liten utsträckning hos människa.

Eliminering

Renal utsöndring av oförändrat pramipexol är den viktigaste utsöndringsvägen. Ungefär 90 % av en ¹⁴C-märkt dos utsöndras genom njurarna, medan mindre än 2 % återfinns i faeces. Totalt clearance av pramipexol är ca 500 ml/min, renalt clearance ca 400 ml/min. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) varierar från 8 timmar hos yngre till 12 timmar hos äldre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier med upprepad dosering visade att pramipexol har effekt huvudsakligen på CNS och kvinnliga reproduktionsorgan, troligen pga överdriven farmakodynamisk effekt av pramipexol.

Minskningar i diastoliskt och systoliskt blodtryck och puls noterades hos minigris, och en tendens till hypotensiv effekt förekom hos apa.

Den potentiella effekten av pramipexol på reproduktionen har undersökts hos råtta och kanin. Pramipexol hade inga teratogena effekter vid studier på råtta och kanin. Hos råtta förekom embryotoxiska effekter vid doser som var toxiska för honorna. På grund av urvalet av djurslag och de begränsade parametrar som studerats har inverkan på graviditet och manlig fertilitet inte utretts fullständigt.

En försening i sexuell utveckling (dvs. preputial separation och vaginal öppning) observerades hos råttor. Relevansen för människa är okänd.

Pramipexol har ingen genotoxisk effekt. I karcinogenstudier har hanråttor utvecklat adenom och hyperplasi av Leydigceller, vilket förklaras av den prolaktinhämmande effekten av pramipexol. Detta fynd är inte kliniskt relevant för människa. I samma studie var pramipexol i doser på 2 mg/kg (salt) eller mer associerat med degeneration av retina hos albinoråttor. Detta förekom inte hos pigmenterade råttor, och inte heller i en karcinogenstudie under 2 år på albinomöss eller vid studier på andra djurslag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellose
Kalciumvätefosfat
Magnesiumstearat
Vattenfri kolloidal kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,26 mg: Al/ OPA-Al-PVC blister: 10, 30 och 100 depottabletter.
0,52 mg: Al/ OPA-Al-PVC blister: 10, 30 och 100 depottabletter.

1,05 mg: Al/ OPA-Al-PVC blister: 10, 30 och 100 depottabletter.
1,57 mg: Al/ OPA-Al-PVC blister: 30 och 100 depottabletter.
2,10 mg: Al/ OPA-Al-PVC blister: 10, 30 och 100 depottabletter.
2,62 mg: Al/ OPA-Al-PVC blister: 10, 30 och 100 depottabletter.
3,15 mg: Al/ OPA-Al-PVC blister: 30 och 100 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,26 mg: 36323
0,52 mg: 36324
1,05 mg: 36325
1,57 mg: 36326
2,10 mg: 36327
2,62 mg: 36328
3,15 mg: 36329

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 20.12.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.11.2021