

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pramipexole Orion 0,088 mg tabletit
Pramipexole Orion 0,18 mg tabletit
Pramipexole Orion 0,35 mg tabletit
Pramipexole Orion 0,7 mg tabletit
Pramipexole Orion 1,1 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Pramipexole Orion 0,088 mg -tabletti sisältää pramipeksolidihydrokloridi monohydraattia, joka vastaa 0,088 mg pramipeksolia.

Yksi Pramipexole Orion 0,18 mg -tabletti sisältää pramipeksolidihydrokloridi monohydraattia, joka vastaa 0,18 mg pramipeksolia.

Yksi Pramipexole Orion 0,35 mg -tabletti sisältää pramipeksolidihydrokloridi monohydraattia, joka vastaa 0,35 mg pramipeksolia.

Yksi Pramipexole Orion 0,7 mg -tabletti sisältää pramipeksolidihydrokloridi monohydraattia, joka vastaa 0,7 mg pramipeksolia.

Yksi Pramipexole Orion 1,1 mg -tabletti sisältää pramipeksolidihydrokloridi monohydraattia, joka vastaa 1,1 mg pramipeksolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Vahvuus (mg emäksenä)	Ulkonäkö
0,088	valkoinen, pyöreä, litteä tabletti (halkaisija noin 6,5 mm)
0,18	valkoinen, kaksoiskupera, soikea tabletti, jakouurre molemmin puolin (noin 8 mm × 4 mm)
0,35	valkoinen, kaksoiskupera, soikea tabletti, jakouurre molemmin puolin (noin 11,1 mm × 5,6 mm)
0,7	valkoinen, pyöreä, litteä tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre (halkaisija noin 9 mm)
1,1	valkoinen, pyöreä, litteä tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre, jonka molemmin puolin on kaksi rinnakkaista viivaa (halkaisija noin 9 mm)

Pramipexole Orion 0,18 mg, 0,35 mg, 0,7 mg, 1,1 mg tabletit voidaan puolittaa.

1,1 mg:n tabletissa olevat kaksi yhdensuuntaista viivaa eivät ole tarkoitettu tabletin puolittamiseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Pramipexole Orion -tabletit 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 terapeutista vaihtelua esiintyy ("end of

dose” tai ”on - off” -ilmiö).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Parkinsonin tauti

Vuorokausiannos jaetaan kolmeen yhtä suureen annokseen.

Aloitushoito

Aloitusannos pramipeksolia on 0,264 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.

Pramipexole Orion -annoksen suurentaminen				
Viikko	Pramipeksoli Annos	Pramipeksoli Vuorokausiannos	Pramipeksolin suolamuoto Annos	Pramipeksolin suolamuoto Vuorokausiannos
1	3 x 0,088 mg	0,264 mg	3 x 0,125 mg	0,375 mg
2	3 x 0,18 mg	0,54 mg	3 x 0,25 mg	0,75 mg
3	3 x 0,35 mg	1,1 mg	3 x 0,5 mg	1,50 mg

Jos annoksen suurentaminen edelleen on tarpeen, pramipeksolin vuorokausiannosta voidaan nostaa 0,54 mg (vastaa suolaa 0,75 mg) viikoittain aina 3,3 mg:n (vastaa suolaa 4,5 mg) maksimivuorokausiannokseen saakka.

On kuitenkin huomattava, että uneliaisuuden esiintymistiheys lisääntyy käytettäessä 1.5 mg pramipeksolisuoalaa/päivä suurempia annoksia (ks. kohta 4.8).

Ylläpitohoito

Pramipeksolin vuorokausiannos on yksilöllinen, ja se vaihtelee välillä 0,264 - 3,3 mg (vastaa suolaa 0,375 - 4,5 mg). Kolmessa keskeisessä tutkimuksessa havaittiin annoksen suurentamisvaiheessa, että lääke alkoi tehotta 1,1 mg:n (vastaa suolaa 1,5 mg) vuorokausiannoksella. Tarkemmat annoksen säätämiset pitää tehdä kliinisen vasteen ja haittavaikutusten esiintymisen perusteella. Kliinisissä tutkimuksissa n. 5 % potilaista hoidettiin alle 1,1 mg:n (vastaa suolaa 1,5 mg) pramipeksoliannoksilla. Pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoidossa yli 1,1 mg:n (vastaa suolaa 1,5 mg) pramipeksolivuorokausiannoksilla voidaan saavuttaa terapeuttista lisäetua potilailla, joilla levodopa-annosta pyritään pienentämään. Levodopa-annoksen pienentämistä suositellaan sekä Pramipexole Orion -annoksen suurentamisvaiheen että ylläpitohoidon aikana yksilöllisten vasteiden mukaan (ks. kohta 4.5).

Hoidon keskeyttäminen

Äkillinen dopaminergisen hoidon keskeyttäminen voi johtaa pahanlaatuisen neuroleptisen oireyhtymän muodostumiseen. Pramipeksolin annostusta tulee sen takia vähentää asteittain 0,54 mg:lla vapaata emästä (vastaa 0,75 mg suolaa) päivässä, kunnes päivittäinen annos on vähentynyt 0,54 mg:aan (vastaa 0,75 mg suolaa). Sen jälkeen annosta tulee vähentää 0,264 mg:lla vapaata emästä (vastaa 0,375 mg suolaa) päivässä (katso kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Pramipeksolin eliminaatio riippuu munuaistoiminnasta. Hoidon aloitusvaiheessa suositellaan seuraavaa annosta:

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

- Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 20 - 50 ml/min, Pramipexole Orion -tablettien vuorokausiannos jaetaan kahteen eri antokertaan; aloitusannos on 0,088 mg (vastaa suolaa 0,125 mg) kaksi kertaa päivässä (0,176 mg/vrk; vastaa suolaa 0,25 mg/vrk). Pramipeksolin suurinta vuorokausiannosta 1,57 mg (vastaa suolaa 2,25 mg) ei saa ylittää.
- Potilaille, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 20 ml/min, Pramipexole Orion -tablettien vuorokausiannos annetaan kerta-annoksena; alkuannos on 0,088 mg/vrk (vastaa suolaa 0,125 mg/vrk). Pramipeksolin suurinta vuorokausiannosta 1,1 mg (vastaa suolaa 1,5 mg) ei saa ylittää.

Jos munuaisten toiminta heikkenee ylläpito-hoidon aikana, Pramipexole Orion -tablettien vuorokausiannosta tulee pienentää yhtä monta prosenttia kuin kreatiniinipuhdistuma on pienentynyt, eli jos kreatiniinipuhdistuma pienenee esim. 30 %, tulee Pramipexole Orion -tablettien vuorokausiannosta pienentää 30 %. Vuorokausiannos voidaan jakaa kahteen eri antokertaan, jos kreatiniinipuhdistuma on 20 - 50 ml/min, ja antaa kerta-annoksena, jos puhdistuma on alle 20 ml/min.

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

Pramipexole Orion -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Ei ole asianmukaista käyttää Pramipexole Orion -valmistetta pediatrisille potilaille Parkinsonin taudin hoidossa.

Touretten oireyhtymä

Pediatriset potilaat

Pramipexol Orion -valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska sen tehoa ja turvallisuutta tässä ikäryhmässä ei ole varmistettu. Pramipexol Orion -valmistetta ei pidä käyttää lapsille ja nuorille, joilla on Touretten oireyhtymä, koska hyöty-riski suhde tämän oireyhtymän hoidossa on negatiivinen (ks. kohta 5.1).

Antotapa

Tabletit niellään suun kautta veden kera. Ne voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai muulloin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Määrättäessä Pramipexole Orion -tabletteja 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 Pramipexole Orion -tablettien annosta 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. Jos dystoniaa ilmenee, dopaminerginen lääkitys on tarkastettava ja pramipeksoliannoksen säätämistä on syytä harkita.

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 varoituseireita, on raportoitu melko harvoin. Potilaille pitää kertoa tästä ja heitä pitää neuvoa olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita Pramipexole Orion -hoidon aikana. Ne potilaat, joilla on ollut uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, eivät saa ajaa autoa tai käyttää koneita hoidon aikana. Lisäksi annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan harkita. Potilaita pitää varoittaa mahdollisesta pramipeksolin vaikutuksen lisääntymisestä yhteiskäytössä muiden rauhoittavien lääkkeiden tai alkoholin kanssa (ks. kohdat 4.5, 4.7 sekä kohta 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 pramipeksoli. Annoksen pienentämistä tai lääkityksen lopettamista pitää harkita, jos tällaisia oireita esiintyy.

Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä

Dopamiinin säätelyhäiriöön liittyvä oireyhtymä (DDS) on riippuvuutta aiheuttava, valmisteen liialliseen käyttöön johtava häiriö, jota esiintyy joillain dopaminergisellä lääkityksellä, mukaan lukien pramipeksolilla, hoidettavista potilaista. Potilaita ja heidän omaisiaan on varoitettava mahdollisesta DDS:n kehittymisen riskistä ennen hoidon aloitusta.

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 lääkkeiden käyttöä yhdessä pramipeksolin kanssa pitää välttää (ks. kohta 4.5).

Oftalmologiset tutkimukset

Oftalmologisia tutkimuksia suositellaan säännöllisin väliajoin tai silloin, jos näkökyvyn heikkenemistä ilmenee.

Vaikea kardiovaskulaarinen sairaus

Käytettäessä Pramipexole Orion -tabletteja potilaalle, jolla on vaikea kardiovaskulaarinen sairaus, pitää 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 dopamiiniagonistin käyttö

on lopetettu äkillisesti (ks. kohta 4.2).

Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä

Kun Parkinsonin tautia sairastavien potilaiden hoito lopetetaan, pramipeksoliannosta on vähennettävä asteittain (ks. kohta 4.2). Dopamiiniagonistien, mukaan lukien pramipeksolin, vähentämisen tai lopettamisen yhteydessä ei-motoriset häirtävaikutukset ovat mahdollisia. Oireita ovat mm. apatia, ahdistuneisuus, masennus, uupumus, hikoilu sekä kipu, joka voi olla ankaraa. Potilaille on kerrottava vieroitusoireista ennen dopamiiniagonistiannoksen vähentämistä, ja heidän vointiaan on seurattava säännöllisesti vähentämisen jälkeen. Jos oireet eivät hellitä, pramipeksoliannosta voi olla tarpeen nostaa väliaikaisesti (ks. kohta 4.8).

Augmentaatio

Tiedot kirjallisuudesta viittaavat siihen, että levottomat jalat –oireyhtymän hoito dopaminergisillä lääkkeillä saattaa johtaa augmentaatioon. Augmentaatiolla viitataan oireiden aikaisempaan alkamiseen iltaisin (tai jopa iltapäivisin), oireiden lisääntymiseen ja siirtymiseen myös muihin raajoihin. Kontrolloidussa 26 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin erityisesti augmentaatiota. Augmentaatiota havaittiin pramipeksoliryhmässä 11,8 %:lla (N=152) ja lumelääkeryhmässä 9,4 %:lla potilaista (N=149). Augmentaation alkamisaikaa mittaavalla Kaplan-Meier-analyysillä ei huomattu merkitsevää eroa pramipeksoli- ja lumelääkeryhmien välillä.

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 lääkkeiden 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 aineitten erittymistä munuaistubulusten kautta. Siksi lääkkeillä, jotka estävät tätä aktiivista erittymistä munuaistubulusten kautta tai jotka itse eliminoituvat samalla tavalla, kuten simetidiini, amatadiini, meksiletiini, tsidovudiini, sisplatiini, kiniini ja prokaiiniamidi voi olla yhteisvaikutuksia pramipeksolin kanssa. Seurauksena tästä pramipeksolin puhdistuma pienenee. Pramipeksoliannoksen pienentämistä tulee harkita, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Pramipexole Orion -hoidon kanssa.

Yhdistäminen levodopan kanssa

Kun Pramipexole Orion -tabletteja annetaan yhdessä levodopan kanssa, suositellaan levodopa-annoksen pienentämistä ja muiden parkinsonismilääkkeiden annoksen säilyttämistä ennallaan, kun Pramipexole Orion -annosta suurennetaan.

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

Antipsykoottiset lääkevalmisteet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

Koska pramipeksolihoito estää prolaktiinin erittymistä ihmisessä, maidoneritys todennäköisesti estyy. Pramipeksolin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu ihmisessä. Rotissa radioaktiivisesti merkityn lääkeaineen pitoisuus maidossa oli suurempi kuin plasmassa.

Ihmistutkimusten tulosten puuttuessa Pramipexole Orion -hoitoa ei pidä käyttää imetyksen aikana. Kuitenkin, jos sen käyttö on välttämätöntä, rintaruokinta 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

Pramipexole Orion -tableteilla voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Hallusinaatioita ja uneliaisuutta saattaa ilmetä hoidon yhteydessä.

Potilaat, jotka ovat Pramipexole Orion -hoidossa ja joilla ilmenee uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, eivät saa ajaa autoa tai tehdä sellaista, missä vähentynyt valppaus voisi aiheuttaa heille itselleen tai muille vakavan vammautumisriskin tai kuoleman (esim. koneiden käyttäminen), kunnes toistuvat oireet ja uneliaisuus katsotaan hävinneiksi (ks. myös kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhdistettyjen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten analyysin perusteella voitiin vertailla 1 923 pramipeksolipotilasta ja 1 354 lumelääkepotilasta, ja haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti kummassakin ryhmässä. Pramipeksolipotilasta 63 % ja lumelääkepotilaista 52 % 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).

Parkinsonin tauti, yleisimmät haittavaikutukset

Yleisimmän ($\geq 5\ %$) ilmoitetut haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän pramipeksolihoitoon kuin lumelääkehoitoon 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 pramipeksolisuoalaa (ks. kohta 4.2). Tavallinen haittavaikutus, kun hoitoon kuului myös levodopa, oli dyskinesia. Hypotensiota saattaa ilmetä hoidon alussa, etenkin jos pramipeksolin annostusta nostetaan liian nopeasti.

Taulukko 1. Parkinsonin tauti

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Tunte maton
Infektiot			Keuhkokuume ¹		
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, muistinmenetyt, hyperkinesia, pyörtyminen		
Silmät		Näön heikkeneminen mukaan lukien kahtena näkeminen, näön hämärtyminen, huonontunut näöntarkkuus			
Sydän			Sydämen vajaatoiminta ¹		
Verisuonisto		Hypotensio			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus, hikka		
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Ummetus, oksentelu			
Iho ja ihonalainen kudokset			Yliherkkyys, kutina, ihottuma		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus, perifeerinen turvotus			Dopamiini agonistien vieroitusoireyhtymä mukaan lukien apatia, ahdistuneisuus,

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tunte maton
					masennus, uupumus, hikoilu ja kipu
Tutkimukset		Painon väheneminen mukaan lukien ruokahalun väheneminen	Painon lisääntyminen		

¹Tämä haittavaikutus on havaittu markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. 95 % 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 usein 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 pramipeksoli. (ks. kohta 4.4).

Retrospektiivisessä seulonta ja tapaus-verrokki-poikittaistutkimuksessa, 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. sairaalloinen 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 sairaalloisen 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 lääkevalmisteiden epäillyistä

haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Suuresta yliannostuksesta ei ole kliinisiä kokemuksia. Todennäköiset oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, hyperkinesia, hallusinaatiot, agitaatio ja hypotensio, liittyvät dopamiiniagonistin farmakodynaamiseen profiiliin. Dopamiiniagonistin yliannostukseen ei ole spesifistä antidootia. 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 pramipeksoli-depottablettien annosta titrattiin nopeammin kuin suositellaan (joka 3. päivä) 3,15 mg:aan pramipeksolia (vastaa 4,5 mg suolaa) vuorokaudessa, ilmeni verenpaineen ja sydämen sykkeen nousua. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu potilastutkimuksissa.

Kliininen teho ja turvallisuus Parkinsonin taudin hoidossa

Pramipeksolihoito lievittää idiopaattista Parkinsonin tautia sairastavien oireita.

Plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana n. 1 800 potilasta (Hoehnin ja Yahrin vaiheet I - IV). Näistä n. 1 000 oli taudin edenneessä vaiheessa, sai samanaikaisesti levodopahoitoa ja kärsi motorisista komplikaatioista.

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

Kontrolloiduissa, 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 eroja ylläpitolääkityksen aikana. Nämä tiedot pitää ottaa huomioon aloitettaessa pramipeksolihoito Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

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

Kliininen teho ja turvallisuus Touretten oireyhtymän hoidossa

Pramipeksolin (0,0625-0,5 mg/päivä) tehokkuutta pediatrisilla potilailla, joilla oli Touretten oireyhtymä ja jotka olivat iältään 6-17-vuotiaita, arvioitiin 6 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin joustavaa lääkennosta. Satunnaistettuja potilaita oli 63, josta 43 sai pramipeksolia ja 20 sai lumelääkettä. Ensisijaisena päätetapahtumana oli muutos lähtötasosta tic-oireiden kokonaispistemäärässä (TTS) Yale Global Tic Severity-asteikolla (YGTSS). Ensisijaisessa päätetapahtumassa ei havaittu eroa pramipeksolin ja lumelääkkeen välillä. Myöskään toissijaisissa päätetapahtumissa kuten YGTSS kokonaispistemäärässä, Patient Global Impression of Improvement -asteikolla (PGI-I), Clinical Global Impression of Improvement -asteikolla (CGI-I) tai Clinical Global Impressions of Severity of Illness-asteikolla (CGI-S) ei ollut eroja pramipeksolin ja lumelääkkeen välillä. Haittavaikutuksia, joita esiintyi vähintään 5 % potilaista pramipeksoliryhmässä ja useammin pramipeksolia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla olivat: päänsärky (27,9 %, lumelääke 25,0 %), uneliaisuus (7,0 %, lumelääke 5,0 %), pahoinvointi (18,6 %, lumelääke 10,0 %), oksentelu (11,6 %, lumelääke 0,0 %), ylävatsakipu (7,0 %, lumelääke 5,0 %), ortostaattinen hypotensio (9,3 %, lumelääke 5,0 %), lihaskipu (9,3 %, lumelääke 5,0 %), unihäiriö (7,0 %, lumelääke 0,0 %), hengenahdistus (7,0 %, lumelääke 0,0 %) ja ylähengitystieinfektio (7,0 %, lumelääke 5,0 %). Muita huomattavia haittavaikutuksia, jotka johtivat pramipeksolia saavilla potilailla tutkimuslääkkeen lopettamiseen, olivat sekavuustila, puhehäiriö ja tilan paheneminen (ks. kohta 4.2).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Pramipeksoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti oraalisen annon jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on yli 90 % ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 3 tunnissa. Ruoka ei hidasta pramipeksolin kokonaisimeytymistä, mutta imeytymisnopeus pienenee. Pramipeksolin kinetiikka on lineaarinen ja plasmapitoisuudet potilailla 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 farmakologisesta vaikutuksesta.

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

Pramipeksolin mahdollisia vaikutuksia lisääntymistoimintoihin on tutkittu rotilla ja kaneilla. Pramipeksoli ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla, mutta rotilla todettiin sikiötoksisuutta emolle toksisilla annoksilla. Eläinlajien valinnan ja tutkittujen parametrien rajoitetun määrän vuoksi 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. Karsinogeenisuustutkimuksissa urosrotilla kehittyi Leydigin soluhyperplasia ja adenomia, joiden 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

Mannitoli (E 421)
Maissitärkkelys
Hydroksiipropyylise lluloosa
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10 tablettia OPA/Alumiini/PVC/Alumiini-läpipainoliuskassa.
Kotelot sisältävät 3 tai 10 läpipainoliuskalevyä.

Pakkauskoot: 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

0,088 mg tabl: 24942
0,18 mg tabl: 24943
0,35 mg tabl: 24944
0,7 mg tabl: 24945
1,1 mg tabl: 24946

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.9.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.10.2017