

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pramipexol STADA 0,088 mg tabletit

Pramipexol STADA 0,18 mg tabletit

Pramipexol STADA 0,35 mg tabletit

Pramipexol STADA 0,7 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

*Pramipexol Stada 0,088 mg tabletit*

Yksi tabletti sisältää 0,125 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, mikä vastaa 0,088 mg pramipeksolia.

*Pramipexol Stada 0,18 mg tabletit*

Yksi tabletti sisältää 0,25 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, mikä vastaa 0,18 mg pramipeksolia.

*Pramipexol Stada 0,35 mg tabletit*

Yksi tabletti sisältää 0,5 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, mikä vastaa 0,35 mg pramipeksolia.

*Pramipexol Stada 0,7 mg tabletit*

Yksi tabletti sisältää 1,0 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, mikä vastaa 0,7 mg pramipeksolia.

Huom!

Kirjallisuudessa pramipeksoliannokset on ilmoitettu suolamuodossa. Sen vuoksi annokset ilmoitetaan sekä pramipeksoliamäksenä että pramipeksolisuolana (suluisissa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

*Pramipexol Stada 0,088 mg tabletit:*

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä, kummaltakin puolelta sileä tabletti.

*Pramipexol Stada 0,18 mg tabletit:*

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkänomainen tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

*Pramipexol Stada 0,35 mg tabletit:*

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pitkänomainen tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

*Pramipexol Stada 0,7 mg tabletit:*

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, pyöreä tabletti, jonka kummallakin puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Pramipexol Stada on tarkoitettu aikuisille idiopaattisen Parkinsonin taudin merkkien ja oireiden hoitoon yksinään (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

Annostus:

*Parkinsonin tauti*

Vuorokausiannos jaetaan kolmeen yhtä suureen annokseen.

Aloitushoito:

Aloitusannos pramipeksolia on 0,264 mg/vrk emästä (vastaa suolaa 0,375 mg). Annosta suurennetaan aloitusannoksesta vähitellen joka 5.–7. päivä. Annosta suurennetaan kunnes saavutetaan suurin terapeuttinen vaikutus edellyttäen, että potilaalle ei tule sietämättömiä haittavaikutuksia.

Annoksen suurentaminen - Pramipexol Stada -annostus				
Viikko	Annostus (mg emästä)	Kokonaisvuorokausiannos (mg emästä)	Annostus (mg suolana)	Kokonaisvuorokausiannos (mg suolaa)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

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

On kuitenkin huomattava, että uneliaisuuden esiintymistiheys lisääntyy käytettäessä 1,5 mg pramipeksolisuoalaa päivässä suurempia annoksia (ks. kohta 4.8).

Ylläpitohoito:

Pramipeksolin vuorokausiannos on yksilöllinen ja se vaihtelee välillä 0,264–3,3 mg emästä (vastaa suolaa 0,375–4,5 mg).

Kolmessa keskeisessä tutkimuksessa havaittiin annoksen suurentamisvaiheessa, että lääke alkoi tehotta 1,1 mg:n (emäksenä, 1,5 mg suolana) vuorokausiannoksella. Tämän jälkeiset annosmuutokset on tehtävä kliinisen vasteen ja haittavaikutusten ilmaantumisen perusteella. Kliinisissä tutkimuksissa n. 5 % potilaista hoidettiin alle 1,1 mg:n (emäksenä, vastaa suolaa 1,5 mg) annoksilla. Pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoidossa yli 1,1 mg:n (emäksenä, vastaa suolaa 1,5 mg) vuorokausiannoksilla voidaan saavuttaa terapeuttista lisäetua hoidettaessa potilaita, joiden levodopa-annosta pyritään pienentämään. Levodopa-annoksen pienentämistä suositellaan pramipeksoliannoksen sekä suurentamisvaiheen että ylläpito-hoidon aikana yksilöllisistä vasteista riippuen (ks. kohta 4.5).

Hoidon keskeyttäminen:

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

### Munuaisten vajaatoiminta

Pramipeksolin eliminaatio riippuu munuaistoiminnasta. Hoidon aloitusvaiheessa suositellaan seuraavaa annostusta:

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

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 20–50 ml/min, Pramipexol Stada -vuorokausiannos jaetaan kahteen eri antokertaan, aloitusannos on 0,088 mg emästä (vastaa suolaa 0,125 mg) kaksi kertaa päivässä (0,176 mg/vrk emäksenä; vastaa suolaa 0,25 mg/vrk). Pramipeksoliemäksen suurinta vuorokausiannosta 1,57 mg (vastaa 2,25 mg suolaa) ei saa ylittää.

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 20 ml/min, Pramipexol Stada -vuorokausiannos annetaan kerta-annoksena; alkuannos on 0,088 mg/vrk emäksenä (vastaa suolaa 0,125 mg/vrk). Pramipeksoliemäksen suurinta vuorokausiannosta 1,1 mg (vastaa 1,5 mg suolaa) ei saa ylittää.

Jos munuaisten toiminta heikkenee ylläpito-hoidon aikana, Pramipexol Stada -tablettien vuorokausiannosta tulee pienentää yhtä monta prosenttia kuin kreatiniinipuhdistuma on pienentynyt eli jos kreatiniinipuhdistuma pienenee esim. 30 %, tulee Pramipexol Stadan 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

Pramipexol Stadan turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Pramipexol Stadan käyttö ei ole merkityksellistä pediatrisille potilaille Parkinsonin taudissa.

### Touretten oireyhtymä

#### Pediatriset potilaat

Pramipeksolin käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, koska sen tehoa ja turvallisuutta tässä ikäryhmässä ei ole varmistettu. Pramipeksolia ei pidä käyttää lapsille ja nuorille, joilla on Touretten oireyhtymä, koska hyöty-riskisuhde 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 Pramipexol Stada -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 pramipeksolin 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 liittynyt uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista. Äkillistä nukahtamista kesken päivän toimintojen, joissakin tapauksissa ilman tietoisuutta tai varoituksia, on raportoitu melko harvoin. Potilaille pitää kertoa tästä ja heitä pitää neuvoa olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita Pramipexol Stada -hoidon aikana. Niiden potilaiden, joilla on ollut uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, täytyy olla ajamatta autoa tai käyttämättä koneita Pramipexol Stada -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 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 häiriöitä, tulee hoitaa dopamiiniagonisteilla vain, jos saatavat edut arvioidaan suuremmiksi kuin mahdolliset riskit.

Antipsykoottisten lääkkeiden 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 -tabletteja, kun potilaalla 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

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 haittavaikutukset 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 muun käyttöaiheen hoito dopaminergisillä lääkkeillä saattaa johtaa augmentaatioon. Augmentaatiolla viitataan oireiden aikaisempaan alkamiseen iltaisin (tai jopa iltapäivisin), oireiden lisääntymiseen ja siirtymiseen myös muihin raajoihin. 26 viikkoa kestäneessä kliinisessä vertailututkimuksessa tutkittiin erityisesti augmentaatiota. Augmentaatiota havaittiin pramipeksoliryhmässä 11,8 %:lla potilaista (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 ihmisessä on vähäistä. Siksi yhteisvaikutukset sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka vaikuttavat sitoutumiseen plasman proteiineihin tai biotransformaation kautta tapahtuvaan eliminoitumiseen, ovat epätodennäköisiä. Koska antikolinergiset lääkeaineet eliminoituvat pääasiassa biotransformaation kautta, yhteisvaikutusten mahdollisuus on pieni. 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 kationista kuljetusjärjestelmää munuaistubuluksissa. Siksi lääkkeillä, 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 joko toisen tai molempien lääkkeiden puhdistuma pienenee. Pramipeksoliannoksen pienentämistä tulee harkita, kun näitä lääkkeitä annetaan samanaikaisesti Pramipexol Stada -tablettien kanssa.

#### Yhdistäminen levodopaan

Kun Pramipexol Stada -tabletteja annetaan yhdessä levodopan kanssa, suositellaan levodopa-annoksen pienentämistä ja muiden parkinsonismilääkkeiden annoksen säilyttämistä ennallaan, kun Pramipexol Stada -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), esim. jos antagonistisia vaikutuksia on odotettavissa.

### **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Valmisteiden vaikutusta ihmisen raskauteen ja imetykseen ei ole tutkittu. Rotilla ja kaneilla tehdyissä tutkimuksissa pramipeksoli ei ollut teratogeeninen, mutta oli sikiötoksinen rotille annoksilla, jotka olivat myös emolle toksisia (ks. kohta 5.3).

Pramipexol Stada -tabletteja ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä eli jos hoidosta mahdollisesti saatu hyöty on siitä sikiölle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä suurempi.

#### Imetys

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

Ihmistutkimusten tulosten puuttuessa Pramipexol Stada -tabletteja ei tule käyttää imetyksen aikana. Kuitenkin, jos sen käyttö on välttämätöntä, rintaruokinta tulee keskeyttää.

#### Hedelmällisyys

Valmisteen vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. 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 hedelmällisyyteen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Pramipexol Stada -tableteilla voi olla tuntuva vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Hallusinaatioita ja uneliaisuutta saattaa esiintyä.

Potilaita, jotka ovat Pramipexol Stada -hoidossa ja 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 vammautumisriskin tai kuoleman (esim. koneiden käyttö), kunnes toistuvat oireet ja uneliaisuus katsotaan hävinneiksi (ks. myös kohdat 4.4, 4.5 ja 4.8).

### **4.8 Haittavaikutukset**

Yhdistettyjen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten, joissa oli yhteensä 1923 pramipeksolipotilasta ja 1354 lumelääkepotilasta, analyysiin perustuen haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti kummassakin ryhmässä. Pramipeksolipotilasta 63 % ja lumelääkepotilasta 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

Yleisimmin ( $\geq 5\%$ ) ilmoitetut haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän pramipeksolihoitoon 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 pramipeksolisuoalaa (ks. kohta 4.2). Tavallisimpia haittavaikutuksia, kun hoitoon kuului myös levodopa, olivat dyskinesiat. Hypotensiota saattaa esiintyä hoidon alussa, etenkin jos pramipeksoliannostusta suurennetaan liian nopeasti.

Taulukko 1. Parkinsonin tauti

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b><i>Infektiot</i></b>	
Melko harvinainen	keuhkokuume
<b><i>Umpieritys</i></b>	
Melko harvinainen	antidiureettisen hormonin epänormaali erityys <sup>1</sup>
<b><i>Psyykkiset häiriöt</i></b>	
Yleinen	epänormaalit unet, heikentyneeseen impulssikontrolliin ja pakko-oireiluun liittyvät käyttäytymisoireet, sekavuustila, aistiharhat, unettomuus,
Melko harvinainen	ahmiminen <sup>1</sup> , pakonomainen ostaminen, harhaluulo, ylensyöminen <sup>1</sup> , hyperseksuaalisuus, libidohäiriöt, vainoharhaisuus, sairaaloinen pelihimo, levottomuus, delirium
Harvinainen	mania
<b><i>Hermosto</i></b>	
Hyvin yleinen	heitehuimaus, dyskinesia, uneliaisuus
Yleinen	päänsärky
Melko harvinainen	muistinmenetyt, hyperkinesia, äkillinen nukahtaminen, pyörtyminen
<b><i>Silmät</i></b>	
Yleinen	näön heikkeneminen mukaan lukien kahtena näkeminen, näön hämärtyminen ja huonontunut näöntarkkuus
<b><i>Sydän</i></b>	
Melko harvinainen	sydämen vajaatoiminta <sup>1</sup>
<b><i>Verisuonisto</i></b>	
Yleinen	hypotensio
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina</i></b>	
Melko harvinainen	hengenahdistus, nikotus
<b><i>Ruoansulatuselimistö</i></b>	
Hyvin yleinen	pahoinvointi
Yleinen	ummetus, oksentelu
<b><i>Iho ja ihonalainen kudot</i></b>	
Melko harvinainen	yliherkkyys, kutina, ihottuma
<b><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b>	
Yleinen	uupumus, perifeerinen turvotus
Tuntematon	dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä, mukaan lukien apatia, ahdistuneisuus, masennus, uupumus, hikoilu ja kipu
<b><i>Tutkimukset</i></b>	
Yleinen	painon väheneminen mukaan lukien ruokahalun väheneminen
Melko harvinainen	painon lisääntyminen

<sup>1</sup> Tämä 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 2762 Parkinsonin tautia sairastavaa pramipeksolilla hoidettua potilasta.

### Levottomat jalat –oireyhtymä, yleisimmät haittavaikutukset

Yleisimmin ( $\geq 5\%$ ) ilmoitetut haittavaikutukset pramipeksolihoidon aikana levottomat jalat -oireyhtymää sairastavilla potilailla olivat pahoinvointi, päänsärky, heitehuimaus ja uupumus. Pahoinvointia ja uupumusta raportoitiin esiintyneen yleisimmin pramipeksolilla hoidetuilla naispotilailla (20,8 % ja 10,5 %, tässä järjestyksessä) miespotilaisiin verrattuna (6,7 % ja 7,3 %, tässä järjestyksessä).

Taulukko 2: Muut käyttöaiheet

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b><i>Infektiot</i></b>	
Melko harvinainen	Keuhkokuume <sup>1</sup>
<b><i>Umpieritys</i></b>	
Melko harvinainen	antidiureettisen hormonin epänormaali eristys <sup>1</sup>
<b><i>Psyykkiset oireet</i></b>	
Yleinen	epänormaalit unet, unettomuus
Melko harvinainen	heikentyneeseen impulssikontrolliin ja pakko- oireiluun liittyvät käyttäytymisoireet kuten ahmiminen ja pakonomainen ostaminen, hyperseksuaalisuus ja sairaaloinen pelihimo <sup>1</sup> , sekavuus, harhaluulo <sup>1</sup> , aistiharhat, ylensyöminen <sup>1</sup> , libidohäiriöt, vainoharhaisuus <sup>1</sup> , levottomuus, mania <sup>1</sup> , delirium <sup>1</sup>
<b><i>Hermosto</i></b>	
Yleinen	heitehuimaus, päänsärky, uneliaisuus
Melko harvinainen	muistinmenety <sup>1</sup> , dyskinesia, hyperkinesia <sup>1</sup> , äkillinen nukahtaminen, pyörtyminen
<b><i>Silmät</i></b>	
Melko harvinainen	näön heikkeneminen mukaan lukien kahtena näkeminen, näön hämärtyminen ja huonontunut näöntarkkuus
<b><i>Sydän</i></b>	
Melko harvinainen	sydämen vajaatoiminta <sup>1</sup>
<b><i>Verisuonisto</i></b>	
Melko harvinainen	hypotensio
<b><i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i></b>	
Melko harvinainen	hengenahdistus, nikotus
<b><i>Ruoansulatuselimistö</i></b>	
Hyvin yleinen	pahoinvointi
Yleinen	ummetus, oksentelu
<b><i>Iho ja ihonalainen kudokset</i></b>	
Melko harvinainen	yliherkkyys, kutina, ihottuma
<b><i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i></b>	
Yleinen	uupumus
Melko harvinainen	perifeerinen turvotus
Tunteeton	dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä, mukaan lukien apatia, ahdistuneisuus, masennus, uupumus, hikoilu ja kipu
<b><i>Tutkimukset</i></b>	
Melko harvinainen	painon väheneminen mukaan lukien ruokahalun väheneminen, painon lisääntyminen

<sup>1</sup>Tämä 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 1395 levottomat jalat -oireyhtymää sairastavaa pramipeksolilla hoidettua potilasta.



### Uneliaisuus

Pramipeksoliin liittyy 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 3090 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 ( $\leq 65$  vuotta), naimattomuus ja potilaan itse raportoima sairaaloinen pelihimon esiintyminen suvussa.

### Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä

Vähentämisen tai lopettamisen yhteydessä ei-motoriset haittavaikutukset ovat mahdollisia (ks. kohta 4.4).

### Sydämen vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on pramipeksolia käyttäneillä potilailla raportoitu esiintyneen 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Suuresta yliannoksesta ei ole kliinisiä kokemuksia. Todennäköiset oireet, 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 aiheellista. Yliannostuksen hoito voi vaatia elintoimintoja tukevia hoitotoimenpiteitä mahahuuhtelun, iv- nesteytyksen, aktiivihiihen 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 puhdas agonistivaikutus (intrinsic activity).

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

#### 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 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. Lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana n. 1800 pramipeksolia saanutta potilasta (Hoehnin ja Yahrin vaiheet I - IV). Näistä n. 1000 oli taudin edenneessä vaiheessa, sai samanaikaisesti levodopahoitoa ja kärsi motorisista komplikaatioista.

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

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä kaksoissokkoutetussa vertailututkimuksessa 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 sairastaville potilaille.

#### Pediatriset potilaat

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus Touretten oireyhtymän hoidossa

Pramipeksolin (0,0625-0,5 mg/päivä) tehokkuutta hoidettaessa pediatria potilaita, joilla oli Touretten oireyhtymä ja jotka olivat iältään 6-17-vuotiaita, arvioitiin 6 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin tarpeen mukaan säädettävää lääkemannosta. 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 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Pramipeksoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti nielemisen jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on yli 90 % ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnissa. Ruoka ei vähennä pramipeksolin kokonaisimeytymistä, mutta imeytymisnopeus pienenee.

### Jakautuminen

Pramipeksolin kinetiikka on lineaarinen ja pitoisuudet plasmassa eri potilaiden välillä vaihtelevat vain vähän. Pramipeksolin sitoutuminen proteiineihin ihmisessä on hyvin vähäistä (< 20 %), ja jakautumistilavuus on suuri (400 l). Rotalla on havaittu aivokudoksessa suuria pramipeksolipitoisuuksia, pitoisuudet olivat noin 8-kertaisia plasmassa oleviin pitoisuuksiin verrattuna.

### Biotransformaatio

Pramipeksoli metaboloituu ihmisessä vain vähän.

### Eliminaatio

Pramipeksoli eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana munuaisten kautta; noin 90 % <sup>14</sup>C-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<sub>1/2</sub>) vaihtelee nuorten potilaiden 8 tunnista iäkkäiden potilaiden 12 tuntiin.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Pramipeksolin mahdollisia vaikutuksia lisääntymistoimintoihin on tutkittu rotilla ja kaneilla. Pramipeksoli ei ollut teratogeeninen rotille ja kaneille, 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 urosrotille 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 albiinorotilla. Tätä vaikutusta ei havaittu pigmentoiduilla rotilla eikä myöskään kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa albiinohiirillä tai millään muulla tutkitulla lajilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Beetadeksi  
Maissitärkkelys  
Povidoni (K30)  
Mikrokiteinen selluloosa  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

*OPA-Alu-PVC/Alu-läpipainopakkaus: Läpipainoliuskassa 10 tablettia*

*Pramipexol Stada 0,088 mg tabletit:*

Ulkopakkaukset sisältävät 1, 3, 6, 10 tai 2 x 10 läpipainoliuskaa (10, 30, 60, 100 tai 200 (2 x 100) tablettia)

*Pramipexol Stada 0,18 mg tabletit:*

Ulkopakkaukset sisältävät 1, 3, 6, 10 tai 2 x 10 läpipainoliuskaa (10, 30, 60, 100 tai 200 (2 x 100) tablettia)

*Pramipexol Stada 0,35 mg tabletit:*

Ulkopakkaukset sisältävät 1, 3, 6, 10 tai 2 x 10 läpipainoliuskaa (10, 30, 60, 100 tai 200 (2 x 100) tablettia)

*Pramipexol Stada 0,7 mg tabletit:*

Ulkopakkaukset sisältävät 3, 6, 10 tai 2 x 10 läpipainoliuskaa (30, 60, 100 tai 200 (2 x 100) tablettia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Pramipexol Stada 0,088 mg: 24233

Pramipexol Stada 0,18 mg: 24234

Pramipexol Stada 0,35 mg: 24235

Pramipexol Stada 0,7 mg: 24236

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.2.2009/4.12.2013

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.10.2017