

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Pramipexol STADA 0,088 mg tabletit

Pramipexol STADA 0,18 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 0,7 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 pramipeksoliemäksenä että pramipeksolisuolana (sulussa).

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 0,7 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 lisätua 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 tai dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymän 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). Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä voi ilmentua, vaikka annosta vähennetään asteittain, ja annoksen tilapäinen suurentaminen voi olla tarpeen ennen kuin annoksen asteittaista vähentämistä jatketaan (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. Ei ole asianmukaista käyttää Pramipexol Stada -valmistetta pediatrisille potilaille Parkinsonin taudin hoitoon.

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 lääkehoito 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 (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 vähentämisen ja hoidon lopettamisen yhteydessä. Jos vieroitusoireet ovat vaikeita ja/tai ne eivät hellitä, pienimmän tehokkaan pramipeksoliannoksen tilapäistä käyttöä voidaan harkita.

Augmentaatio

Tiedot kirjallisuudesta viittaavat siihen, että muun käyttöaiheen hoito dopaminergisillä lääkkeillä saattaa johtaa augmentaatioon. Augmentaatiolla viitataan oireiden aikaisempaan alkamiseen iltaisin (tai jopa iltpäivisin), 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 pääasiallisesti 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

Valmisteen 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 dopamiinagonisteilla. Näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pramipexol Stada -tableteilla voi olla tuntuva vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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 vammautumisen 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 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

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 pramipeksolisuolaa (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

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinaisen	Tunteeton
<i>Infektiot</i>			keuhkokuume		
<i>Umpieritys</i>			antidiureettisen hormonin epänormaali erityys ¹		
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		unettomuus, aistiharhat, epänormaalitynet, sekavuustila, heikentyneeseen impulssikontrolliin ja pakko-oireiluun liittyvät käyttäytymisongelmat	pakonomainen ostaminen, sairaalloinen pelihimo, levottomuus, hyperseksuaalisuus, harhaluulot, libidohäiriöt, vainoharhaisuus, delirium, ahmiminen ¹ , ylensyöminen ¹	mania	
<i>Hermosto</i>	uneliaisuus, heitehuimaus, dyskinesia	päänsärky	äkillinen nukahtaminen, muistinmenetykset, hyperkinesia, pyörtyminen		
<i>Silmät</i>		näön heikkeneminen mukaan lukien kahtena näkeminen, näön hämärtyminen, huonontunut näöntarkkuus			
<i>Sydän</i>			sydämen vajaatoiminta ¹		
<i>Verisuonisto</i>		hypotensio			
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			hengenahdistus, hikka		
<i>Ruoansulatuselimi-</i> <i>mistö</i>	pahoinvointi	ummetus, oksentelu			
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>			yliherkkyys, kutina, ihottuma		
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		uupumus, perifeerinen turvotus			dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä, mukaan lukien apatia, ahdistuneisuus, masennus, uupumus, hikoilu ja kipu
<i>Tutkimukset</i>		painon	painon		

		vähentymisen mukaan lukien ruokahalun vähentymisen	lisääntyminen		
--	--	---	---------------	--	--

¹ 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

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

Taulukko 2: Muut käyttöaiheet

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Tunte maton
<i>Infektiot</i>			keuhkokuume ¹	
<i>Umpieritys</i>			antidiureettisen hormonin epänormaali eristys ¹	
<i>Psyykkiset oireet</i>		unettomuus, epänormaalit unet	levottomuus, sekavuus, aistiharhat, libidohäiriöt, harhaluulot ¹ , ylensyöminen ¹ , vainoharhaisuus ¹ , mania ¹ , delirium ¹ , heikentyneeseen impulssikontrolliin ja pakko-oireiluun liittyvät käyttäytymisoireet ¹ (kuten pakonomainen ostaminen, sairaalloinen pelihimo, hyperseksuaalisuus, ahmiminen)	
<i>Hermosto</i>		päänsärky, heitehuimaus, uneliaisuus	äkillinen nukahtaminen, pyörtyminen dyskinesia, muistinmenetys ¹ , hyperkinesia ¹	
<i>Silmät</i>			näön heikkeneminen mukaan lukien huonontunut näöntarkkuus, kahtena näkeminen, näön hämärtyminen	
<i>Sydän</i>			sydämen vajaatoiminta ¹	
<i>Verisuonisto</i>			hypotensio	
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>			hengenahdistus, hikka	
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	pahoinvointi	ummetus, oksentelu		
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>			yliherkkyys, kutina, ihottuma	
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		uupumus	perifeerinen turvotus	dopamiiniagonistien 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 % 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.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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 sukupuoli 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. sairaallosainen 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 sairaallosaisen 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 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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 striatumin 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 pramipeksolihoiton 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 on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset pramipeksolia sisältävän viitelääkevalmisteiden käytöstä Parkinsonin taudin hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen 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 pieneneminen (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 % 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 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 adenoomia, 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 pakkaus koot

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 0,7 mg tabletit:

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

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste 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 0,7 mg: 24236

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17.2.2009
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.12.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pramipexol STADA 0,088 mg tabletter
Pramipexol STADA 0,18 mg tabletter
Pramipexol STADA 0,7 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pramipexol Stada 0,088 mg tabletter

En tablett innehåller 0,125 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat motsvarande 0,088 mg pramipexol.

Pramipexol Stada 0,18 mg tabletter

En tablett innehåller 0,25 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat motsvarande 0,18 mg pramipexol.

Pramipexol Stada 0,7 mg tabletter

En tablett innehåller 1,0 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat motsvarande 0,7 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

Tablett

Pramipexol Stada 0,088 mg tabletter:

Vit till benvit, rund tablett, slät på båda sidorna.

Pramipexol Stada 0,18 mg tabletter:

Vit till benvit, oval tablett med skåra på båda sidorna. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Pramipexol Stada 0,7 mg tabletter

Vit till benvit, rund tablett med skåra på båda sidorna. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

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

Dosering

Parkinsons sjukdom

Dygnsdosen administreras fördelad på tre lika doser.

Initial behandling

Dosen ökas gradvis från en initialdos på 0,264 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	Dos (mg bas)	Total dygnsdos (mg bas)	Dos (mg salt)	Total dygnsdos (mg salt)
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

Om ytterligare dosökning är nödvändig ska den dagliga dosen ökas med 0,54 mg bas (0,75 mg salt) en gång i veckan upp till en maximal dos på 3,3 mg bas (4,5 mg salt) dagligen.

Det bör dock noteras att incidensen av somnolens ökar vid doser högre än 1,5 mg (salt) per dag (se avsnitt 4.8).

Underhållsbehandling

Den individuella dosen av pramipexol ska ligga i området från 0,264 mg bas (0,375 mg salt) till maximalt 3,3 mg bas (4,5 mg salt) per dag.

Vid dosökning i pivotala studier, sågs effekt med den initiala dosen på 1,1 mg bas (1,5 mg salt) dagligen. Ytterligare dosjusteringar ska göras baserat på klinisk respons och uppkomst av biverkningar. I kliniska studier behandlades uppskattningsvis 5 % av patienterna med doser under 1,1 mg bas (1,5 mg salt). Vid framskriden Parkinsons sjukdom kan pramipexoldoser högre än 1,1 mg bas (1,5 mg salt) dagligen vara användbart hos patienter där man avser att sänka levodopabehandlingen. Det rekommenderas att levodopadosen sänks under både dosökningen och underhållsbehandlingen med pramipexol, beroende på reaktionerna hos den individuella patienten (se avsnitt 4.5).

Utsättning av behandlingen

Abrupt utsättning av dopaminerg behandling kan leda till uppkomst av malignt neuroleptikasyndrom eller utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist. Pramipexoldosen reduceras stegvis med 0,54 mg bas (0,75 mg salt) per dag tills dagsdosen sänkts till 0,54 mg bas (0,75 mg salt). Därefter ska dosen reduceras med 0,264 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).

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen av pramipexol är beroende av njurfunktionen. Följande dosschema föreslås för initial behandling:

Vid behandling av patienter med kreatininclearance över 50 ml/min behöver ingen nedsättning av dagsdosen eller dosfrekvensen.

Vid behandling av patienter med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min, ska den initiala dagliga dosen av Pramipexol Stada ges i två delade doser, med början på 0,088 mg bas (0,125 mg salt) två gånger dagligen (0,176 mg bas/0,25 mg salt dagligen). En maxdos på 1,57 mg pramipexolbas (2,25 mg salt) bör inte överskridas.

Till patienter med kreatininclearance under 20 ml/min ska den dagligen dosen av Pramipexol Stada ges som en singeldos, med start på 0,088 mg bas (0,125 mg salt) dagligen. En maxdos på 1,1 mg pramipexolbas (1,5 mg salt) bör inte överskridas.

Om njurfunktionen försämras hos patienter som underhållsbehandlas ska den dagliga Pramipexol Stada-dosen minskas med samma procenttal som minskningen i kreatininclearance, dvs. om kreatininclearance minskar med 30 % ska den dagliga Pramipexol Stada-dosen minskas med 30 %. Den dagliga dosen kan ges som två delade doser om kreatininclearance är mellan 20 och 50 ml/min, och som en enkel daglig dos om kreatininclearance är mindre än 20 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Dosjusteringen hos patienter med nedsatt leverfunktion är troligtvis inte nödvändig, eftersom uppskattningsvis 90 % av absorberad aktiv substans utsöndras via njurarna. Dock har den potentiella inverkan av leverinsufficiens på farmakokinetiken för pramipexol inte studerats.

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 för indikationen Parkinsons sjukdom.

Tourettes syndrom

Pediatrisk population

Pramipexol rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom effekt och säkerhet inte har fastställts i denna population. Pramipexol ska inte användas till barn eller ungdomar med Tourettes syndrom på grund av negativ risk-nytta balans för denna sjukdom (se avsnitt 5.1).

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas med vatten, och kan tas med eller utan samtidig föda.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

När Pramipexol Stada förskrivs till en patient med Parkinsons sjukdom och nedsatt njurfunktion föreslås en reducerad dos 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 framskriden Parkinsons sjukdom i kombinationsbehandling med levodopa kan dyskinesi förekomma vid den initiala titreringen av pramipexol. Om de förekommer ska dosen av levodopa reduceras.

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.

Episoder av 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 måste informeras om detta och rådas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av maskiner vid behandling med Pramipexol Stada. Patienter som har upplevt somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande ska avstå från bilkörning och användning av maskiner under behandling med Pramipexol Stada. 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 avsnitt 4.8).

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom pramipexol. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

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 symtom utvecklas.

Patienter med psykotiska tillstånd

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

Oftalmologiska undersökningar

Oftalmologiska undersökningar bör genomföras regelbundet, eller om synstörningar uppträder.

Svår kardiovaskulär sjukdom

Försiktighet ska iakttagas 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.

Augmentation (förstärkning av symtomen)

Rapporter i litteraturen tyder på att behandling vid andra indikationer med dopaminerga läkemedel kan leda till augmentation. Augmentation innebär att symtomen börjar tidigare under kvällen (eller till och med under eftermiddagen), en ökning av symtomen och en spridning av symtomen även till andra

extremiteter. Augmentation har specifikt undersökts i en kontrollerad klinisk studie under 26 veckor. Augmentation observerades hos 11,8 % av patienterna i pramipexol-gruppen (N = 152) och 9,4 % av patienterna i placebogruppen (N = 149). Kaplan-Meier-analys av tid till augmentation visade ingen signifikant skillnad mellan pramipexol och placebo-grupperna.

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 pramipexol-dosen bör övervägas vid samtidig användning av dessa läkemedel och Pramipexol Stada.

Kombination med levodopa

När Pramipexol Stada ges tillsammans med levodopa rekommenderas minskning av dosen levodopa och dosen av andra Parkinsonläkemedel ska hållas oförändrad när dosen Pramipexol Stada 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 Stada 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 Stada 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 Stada 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 1 923 patienter behandlade med pramipexol och 1 354 patienter med placebo, rapporterades biverkningar ofta i båda grupperna. 63 % av patienterna i pramipexol-gruppen och 52 % i placebogruppen 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 (>1/10); vanliga (>1/100, <1/10); mindre vanliga (>1/1 000, <1/100); sällsynta (>1/10 000, <1/1 000); mycket sällsynta (<1/10 000); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Parkinsons sjukdom, de vanligaste biverkningarna

De biverkningar som oftast ($\geq 5\%$) rapporterades hos patienter med Parkinsons sjukdom och i högre frekvens vid behandling med pramipexol än med placebo, var illamående, dyskinesi, hypotension, yrsel, somnolens, sömnlöshet, förstoppning, hallucinationer, huvudvärk och trötthet. Incidensen av somnolens ökade vid doser högre än 1,5 mg pramipexolsalt per dag (se avsnitt 4.2).

En vanligare biverkning vid kombination med levodopa var dyskinesi. Hypotension kan förekomma i början av behandlingen, särskilt om pramipexol titreras alltför fort.

Tabell 1: Parkinsons sjukdom

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Infektioner och infestationer</i>			pneumoni		
<i>Endokrina systemet</i>			inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹		
<i>Psykiska störningar</i>		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	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	somnolens, yrsel, dyskinesi	huvudvärk	plötsligt insomnande, amnesi, hyperkinesi,		

			synkope		
Ögon		synförsämring inklusive diplopi, dimsyn och nedsatt synskärpa			
Hjärtat			hjärtsvikt ¹		
Blodkärlet		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.

Andra indikationer, de vanligaste biverkningarna

De vanligaste biverkningar ($\geq 5\%$) som rapporterades hos patienter med andra indikationer vid behandling med pramipexol var illamående, huvudvärk, yrsel och trötthet. Illamående och trötthet förekom oftare hos kvinnliga patienter som behandlades med pramipexol (20,8 % respektive 10,5 %) jämfört med manliga (6,7 % respektive 7,3 %).

Tabell 2: Andra indikationer

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			pneumoni ¹	
Endokrina systemet			inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹	
Psykiska störningar		insomni, onormala drömmar	rastlöshet, förvirring, hallucinationer, störningar av libido, vanföreställningar ¹ , hyperfagi ¹ , paranoia ¹ , mani ¹ , delirium ¹ ,	

			beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende ¹ (t.ex. tvångsmässigt köpbeteende, patologiskt spelberoende, hypersexualitet, hetsätning)	
Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk, yrsel, somnolens	plötsligt insomnande, synkope, dyskinesi, amnesi ¹ , hyperkinesi ¹	
Ögon			synförsämring inklusive nedsatt synskärpa, diplopi, dimsyn	
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 1395 patienter med Restless legs syndrom som behandlades med pramipexol ingick.

Beskrivning av valda biverkningar

Somnolens

Pramipexol är vanligen associerat med somnolens och har även associerats med en mindre vanlig biverkan, 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 spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom 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 ickedopaminerg 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.

Utsättningsymtom 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. Hälso- 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 dopamin-agonist, inklusive illamående, kräkningar, hyperkinesi, hallucinationer, agitation och hypotension.

Det finns ingen etablerad antidot vid överdosering med 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.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller pramipexol för alla grupper av den pediatrika populationen för Parkinsons sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Klinisk effekt och säkerhet vid Tourettes syndrom

Effekten av pramipexol (0,0625 till 0,5 mg / dag) med barn i åldern 6-17 år med Tourettes syndrom har utvärderats i en 6-veckors, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad flexibel dosstudie. Totalt 63 patienter randomiserades (43 till pramipexol, 20 till placebo). Det primära effektmåttet var förändringen från utgångsvärdet på Total Tic Score (TTS) för Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Ingen skillnad sågs för pramipexol jämfört med placebo för primär endpoint eller för någon av de sekundära endpoints inklusive YGTSS sammanlagda poäng, Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I), eller Clinical Global Impression of Severity of Illness (CGI-S). Biverkningar som inträffade hos minst 5 % av patienterna i pramipexol-gruppen och som var vanligare hos pramipexol-behandlade patienter än hos patienter i placebogruppen var: huvudvärk (27,9 %, placebo 25,0 %), somnolens (7,0 %, placebo 5,0 %), illamående (18,6 %, placebo 10,0 %), kräkningar (11,6 %, placebo 0,0 %), buksmärtor (7,0 %, placebo 5,0 %), ortostatisk hypotension (9,3 %, placebo 5,0 %), myalgi (9,3 %, placebo 5,0 %), sömnstörningar (7,0 %, placebo 0,0 %), dyspné (7,0 %, placebo 0,0 %) och övre luftvägsinfektion (7,0 %, placebo 5,0 %). Andra viktiga biverkningar som ledde till utsättande av studieläkemedlet för patienter som fick pramipexol var förvirringstillstånd, talsvårigheter och försämrat sjukdomstillstånd (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pramipexol absorberas snabbt och fullständigt efter oral tillförsel. Den absoluta biotillgängligheten är mer än 90 % och den maximala plasmakoncentrationen uppträder efter 1-3 timmar. Samtidig

administrering med föda minskade inte absorptionsgraden av pramipexol men absorptionshastigheten minskades.

Distribution

Pramipexol uppvisar linjär kinetik och en liten inter-individuell variation i plasmakoncentrationen. Hos människa är proteinbindningen av pramipexol mycket låg (<20 %) och distributionsvolymen stor (400 l). Hos råtta 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

Betadex
Majsstärkelse
Povidon (K30)
Mikrokristallin cellulosa
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

OPA-Alu-PVC/Alu-blister: 10 tabletter per blister.

Pramipexol Stada 0,088 mg tabletter:

Kartonger innehållande 1, 3, 6, 10 eller 2x10 blister (10, 30, 60, 100 eller 200 (2x100) tabletter).

Pramipexol Stada 0,18 mg tabletter:

Kartonger innehållande 1, 3, 6, 10 eller 2x10 blister (10, 30, 60, 100 eller 200 (2x100) tabletter).

Pramipexol Stada 0,7 mg tabletter

Kartonger innehållande 3, 6, 10 eller 2x10 blister (30, 60, 100 eller 200 (2x100) tabletter).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

0,088 mg: 24233

0,18 mg: 24234

0,7 mg: 24236

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.2.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 4.12.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

8.7.2020