

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi Pramipexole Orion 0,088 mg -tabletti sisältää 0,125 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 0,088 mg pramipeksolia.  
Yksi Pramipexole Orion 0,18 mg -tabletti sisältää 0,25 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 0,18 mg pramipeksolia.  
Yksi Pramipexole Orion 0,35 mg -tabletti sisältää 0,5 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 0,35 mg pramipeksolia.  
Yksi Pramipexole Orion 0,7 mg -tabletti sisältää 1,0 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 0,7 mg pramipeksolia.  
Yksi Pramipexole Orion 1,1 mg -tabletti sisältää 1,5 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia, joka vastaa 1,1 mg pramipeksolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

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

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

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

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

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

Pramipexole Orion -tabletit on tarkoitettu aikuisille keskivaikean tai vaikean idiopaattisen levottomat jalat -oireyhtymän hoitoon annoksen ollessa enintään 0,54 mg emästä (0,75 mg suolaa) (ks. kohta 4.2).

## 4.2 Annostus ja antotapa

### Annostus

#### Parkinsonin tauti

Vuorokausiannos jaetaan kolmeen yhtä suureen annokseen.

#### Aloitushoito

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

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

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

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

#### Ylläpitohoito

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

#### Hoidon keskeyttäminen

Äkillinen dopaminergisen hoidon keskeyttäminen voi johtaa pahanlaatuisen neuroleptisen oireyhtymän tai dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymän muodostumiseen. Pramipeksolin annosta tulee vähentää asteittain 0,54 mg:lla emästä (vastaa 0,75 mg suolaa) päivässä kunnes päivittäinen annos on vähentynyt 0,54 mg:aan (vastaa 0,75 mg suolaa). Sen jälkeen annosta tulee vähentää 0,264 mg:lla emästä (vastaa 0,375 mg suolaa) päivässä (katso kohta 4.4). Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä voi ilmaantua, vaikka annosta vähennetään asteittain, ja annoksen tilapäinen suurentaminen voi olla tarpeen ennen kuin annoksen asteittaista vähentämistä jatketaan (ks. kohta 4.4).

#### Munuaisten vajaatoiminta

Pramipeksolin eliminaatio riippuu munuaistoiminnasta. Hoidon aloitusvaiheessa suositellaan seuraavaa annosta:

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

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Levottomat jalat –oireyhtymä

Suosittelun Pramipexole Orion -valmisteen aloitusannos on 0,088 mg emästä (0,125 mg suolaa) kerran vuorokaudessa 2–3 tuntia ennen nukkumaanmenoa. Potilaiden, jotka tarvitsevat lisälievitystä oireisiin, annosta voidaan nostaa 4–7 päivän välein enimmäisvuorokausiannokseen 0,54 mg emästä (0,75 mg suolaa) (kuten alla olevassa taulukossa).

Pramipexole Orion -annostus		
Titrausvaihe	Annostelu kerran päivässä iltaisin (mg emästä)	Annostelu kerran päivässä iltaisin (mg suolaa)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,5
4*	0,54	0,75
*tarvittaessa		

Potilaan vaste tulee arvioida 3 kuukauden hoidon jälkeen ja hoidon jatkamisen tarve pitää harkita uudelleen. Jos hoito keskeytetään pidemmäksi kuin muutaman päivän ajaksi, se tulee aloittaa uudelleen titraamalla annos yllä kuvatuun mukaisesti.

#### Hoidon keskeyttäminen

Koska päivittäinen hoitoannos levottomat jalat -oireyhtymässä ei ylitä 0,54 mg emästä (0,75 mg suolaa), Pramipexole Orion -hoito voidaan lopettaa ilman annoksen asteittaista vähentämistä. 26 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa levottomat jalat -oireyhtymän rebound- ilmiötä (oireiden vakavuuden paheneminen lähtötasoon verrattuna) huomattiin 10 %:lla potilaista (14:llä 135:stä) hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen. Tämän vaikutuksen todettiin olevan samanlainen kaikilla annoksilla.

### Munuaisten vajaatoiminta

Pramipeksolin eliminaatio riippuu munuaistoiminnasta. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on yli 20 ml/min, päivittäistä annosta ei tarvitse alentaa. Pramipeksolin käyttöä ei ole tutkittu hemodialyysipotilailla eikä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnassa annoksen säätäminen ei ole tarpeen, koska n. 90 % imeytyneestä lääkeaineesta erittyy munuaisten kautta.

### Pediatriset potilaat

Pramipexole Orion -valmisteen käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

### Touretten oireyhtymä

#### Pediatriset potilaat

Pramipexole Orion -valmisteen käyttöä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille ei suositella, koska sen tehoa ja turvallisuutta tässä ikäryhmässä ei ole varmistettu. Pramipexole Orion -valmistetta 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 Pramipexole Orion -tabletteja Parkinsonin tautiin munuaisten vajaatoimintapotilaalle suositellaan annostuksen pienentämistä kohdan 4.2 mukaisesti.

#### Aistiharhat

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

#### Dyskinesia

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

#### Dystonia

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

#### Äkillinen nukahtaminen ja uneliaisuus

Pramipeksolin käytön yhteyteen on etenkin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla liittynyt uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista. Äkillistä nukahtamista kesken päivän toimintojen, joissakin tapauksissa ilman tietoisuutta tai varoituseireita, on raportoitu melko harvoin. Potilaille pitää kertoa tästä ja heitä pitää neuvoa olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita Pramipexole Orion -hoidon aikana. Ne potilaat, joilla on ollut uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, eivät saa

ajaa autoa tai käyttää koneita hoidon aikana. Lisäksi annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan harkita. Potilaita pitää varoittaa mahdollisesta pramipeksolin vaikutuksen lisääntymisestä yhteiskäytössä muiden rauhoittavien lääkkeiden tai alkoholin kanssa (ks. kohdat 4.5, 4.7 sekä kohta 4.8).

#### Impulssikontrollin häiriöt

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

#### Mania ja delirium

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

#### Potilaat, joilla on psykoottisia sairauksia

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

#### Oftalmologiset tutkimukset

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

#### Vaikea kardiovaskulaarinen sairaus

Käytettäessä Pramipexole Orion -tabletteja potilaalle, jolla on vaikea kardiovaskulaarinen sairaus, pitää noudattaa varovaisuutta. Verenpaineen tarkkailua suositellaan erityisesti hoidon alussa, koska posturaalinen hypotensio liittyy yleisenä riskitekijänä dopaminergiseen hoitoon.

#### Neuroleptinen pahanlaatuinen oireyhtymä

Neuroleptisen pahanlaatuisen oireyhtymän oireita on havaittu silloin, kun dopamiiniagonistin käyttö on lopetettu äkillisesti (ks. kohta 4.2).

#### Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä (DAWS)

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

#### Augmentaatio

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

merkitsevää eroa pramipeksoli- ja lumelääkeryhmien välillä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

##### Plasman proteiineihin sitoutuminen

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

##### Lääkeaineet, jotka estävät aktiivista munuaiseliminaatiota tai kilpailevat siitä

Simetidiini vähensi pramipeksolin munuaispuhdistumaa n. 34 %:lla, todennäköisesti estämällä kationisten aineitten erittymistä munuaistubulusten kautta. Siksi lääkkeillä, jotka estävät tätä aktiivista erittymistä munuaistubulusten kautta tai jotka itse eliminoituvat samalla tavalla, kuten simetidiini, amantadiini, meksiletiini, tsidovudiini, sisplatiini, kiniini ja prokaiiniamidi voi olla yhteisvaikutuksia pramipeksolin kanssa. Seurauksena tästä pramipeksolin puhdistuma pienenee. Pramipeksoliannoksen pienentämisestä tulee harkita, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti Pramipexole Orion -hoidon kanssa.

##### Yhdistäminen levodopan kanssa

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

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

##### Antipsykoottiset lääkevalmisteet

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

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

##### Imetys

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

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

##### Hedelmällisyys

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

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Pramipexole Orion -tableteilla voi olla huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Hallusinaatioita ja uneliaisuutta saattaa ilmetä hoidon yhteydessä.

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

Suurin osa lääkevalmisteen haittavaikutuksista ilmenee yleensä hoidon alkuvaiheessa ja useimmat niistä häviävät hoitoa jatkettaessa.

Elinjärjestelmäluokituksen sisällä haittavaikutukset on lueteltu yleisyyden mukaan (niiden potilaiden lukumäärä, joiden oletetaan saavan haittavaikutuksia) käyttäen seuraavia luokituksia: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

##### Parkinsonin tauti, yleisimmät haittavaikutukset

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

Taulukko 1. Parkinsonin tauti

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\ 000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Tuntematon</b>
Infektiot			Keuhkokuume <sup>1</sup>		
Umpieritys			Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys <sup>1</sup>		
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, aistiharhat, epänormaalit unet, sekavuustila, heikentyneeseen impulssi-kontrolliin ja pakko-oireiluun liittyvät käyttäytymisoireet	Pakonomainen ostaminen, sairaaloinen pelihimo, levottomuus, hyperseksuaalisuus, harhaluulot, libidohäiriöt, vainoharhaisuus, delirium, ahmiminen <sup>1</sup> ,	Mania	

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tunte maton
			ylensyöminen <sup>1</sup>		
Hermosto	Uneliaisuus, heitehuimaus, dyskinesia	Päänsärky	Äkillinen nukahtaminen, muistinmenetys, hyperkinesia, pyörtäminen		
Silmät		Näön heikkeneminen mukaan lukien kahtena näkeminen, näön hämärtyminen, huonontunut näöntarkkuus			
Sydän			Sydämen vajaatoiminta <sup>1</sup>		
Verisuonisto		Hypotensio			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus, hikka		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Ummetus, oksentelu			
Iho ja ihonalainen kudokset			Yliherkkyys, kutina, ihottuma		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus, perifeerinen turvotus			Dopamiini agonistien vieroitusoireyhtymä mukaan lukien apatia, ahdistuneisuus, masennus, uupumus, hikoilu ja kipu
Tutkimukset		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 2 762 Parkinsonin tautia sairastavaa pramipeksolilla hoidettua potilasta.

#### Levottomat jalat -oireyhtymä, yleisimmät haittavaikutukset

Yleisimmin (≥ 5 %) ilmoitetut haittavaikutukset pramipeksolihoidon aikana levottomat jalat -oireyhtymää sairastavilla potilailla olivat pahoinvointi, päänsärky, heitehuimaus ja uupumus. Pahoinvointia ja uupumusta raportoitiin yleisimmin pramipeksolilla hoidetuilla naispotilailla (20,8 %



ja 10,5 %, tässä järjestyksessä) miespotilaisiin verrattuna (6,7 % ja 7,3 %, tässä järjestyksessä).

Taulukko 2: Levottomat jalat -oireyhtymä

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Tuntematon
Infektiot			Keuhkokuume <sup>1</sup>	
Umpieritys			Antidiureettisen hormonin epäasianmukainen erityys <sup>1</sup>	
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus, epänormaalit unet	Levottomuus, sekavuus, aistiharhat, libidohäiriöt, harhaluulot <sup>1</sup> , ylensyöminen <sup>1</sup> , vainoharhaisuus <sup>1</sup> , mania <sup>1</sup> , delirium <sup>1</sup> , heikentyneeseen impulssikontrolliin ja pakko-oireiluun liittyvät käyttäytymisoireet <sup>1</sup> (kuten pakonomainen ostaminen, sairaaloinen pelihimo, hyperseksuaalisuus, ahmiminen)	
Hermosto		Päänsärky, heitehuimaus, uneliaisuus	Äkillinen nukahtaminen, pyörtyminen, dyskinesia <sup>1</sup> , muistinmenetyt <sup>1</sup> , hyperkinesia <sup>1</sup>	
Silmät			Näön heikkeneminen, mukaan lukien huonontunut näöntarkkuus, kahtena näkeminen, näön hämärtyminen	
Sydän			Sydämen vajaatoiminta <sup>1</sup>	
Verisuonisto			Hypotensio	
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Hengenahdistus, hikka	
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi	Ummetus, oksentelu		
Iho ja ihonalainen kudokset			Yliherkkyys, kutina, ihottuma	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus	Perifeerinen turvotus	Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä, mukaan lukien apatia, ahdistuneisuus, masennus, uupumus, hikoilu ja kipu
Tutkimukset			Painon väheneminen, mukaan lukien ruokahalun väheneminen, painon lisääntyminen	

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

arviointi ei ole mahdollista, koska tämä haittavaikutus ei tullut esiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 1 395 levottomat jalat -oireyhtymää sairastavaa pramipeksolilla hoidettua potilasta.

#### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

##### Uneliaisuus

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

##### Libidohäiriöt

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

##### Impulssikontrollin häiriöt

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

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

##### Dopamiiniagonistien vieroitusoireyhtymä

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

##### Sydämen vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on pramipeksolia käyttäneillä potilailla raportoitu sydämen vajaatoimintaa. Farmakoepidemiologisissa tutkimuksissa pramipeksolin käyttö oli yhteydessä suurentuneeseen sydämen vajaatoiminnan riskiin verrattuna tilanteeseen, jossa pramipeksolia ei käytetty (havaittu riskisuhte 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](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Suuresta yliannostuksesta ei ole kliinisiä kokemuksia. Todennäköiset oireet, kuten pahoinvointi, oksentelu, hyperkinesia, hallusinaatiot, agitaatio ja hypotensio, liittyvät dopamiiniagonistin farmakodynaamiseen profiiliin. Dopamiiniagonistin yliannostukseen ei ole spesifistä antidoottia. Jos merkkejä keskushermoston stimulaatiosta ilmenee, neuroleptin anto voi olla indisoitu. Yliannostuksen hoito voi vaatia elintoimintoja tukevia hoitotoimenpiteitä mahahuuhtelun, iv-nesteytyksen, aktiivihiihien 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 D<sub>2</sub>-alaryhmän reseptoreihin, erityisesti D<sub>3</sub>-reseptoreihin, ja jolla on täysi sisäinen ("intrinsic") vaikutus.

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

Levottomat jalat -oireyhtymän hoidossa pramipeksolin vaikutusmekanismia ei tunneta. Neurofarmakologinen näyttö viittaa ensisijaiseen häiriöön dopaminergisessä järjestelmässä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus Parkinsonin taudin hoidossa

Pramipeksolihoito lievittää idiopaattista Parkinsonin tautia sairastavien oireita. Plasebokontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana n. 1 800 potilasta (Hoehnin ja Yahrin vaiheet I–IV). Näistä n. 1 000 oli taudin edenneessä vaiheessa, sai samanaikaisesti levodopahoitoa ja kärsi motorisista komplikaatioista.

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus levottomat jalat -oireyhtymän hoidossa

Pramipeksolin tehoa arvioitiin neljässä lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui noin 1 000 potilasta, joilla oli kohtalaisesta hyvin vaikeaan idiopaattinen levottomat jalat -oireyhtymä.

Primaarisen tehon osoituksen mittarina oli keskimääräinen muutos lähtötasosta levottomat jalat -oireyhtymän arviointiasteikolla (IRLS) ja Clinical Global Impression-Improvement -asteikolla (CGI-I). Kummassakin primaarissa päätetapahtumassa erot olivat tilastollisesti merkittävät

pramipeksolisuoalan 0,25 mg, 0,5 mg ja 0,75 mg annoksilla lumelääkkeeseen verrattuna. Lähtötason IRLS-pisteet paranivat 12 viikon hoidon jälkeen lumelääkkeellä 23,5:stä 14,1:een ja pramipeksolilla 23,4:stä 9,4:ään (annokset yhdistetty). Mukautettu keskimääräinen ero oli -4,3 pistettä (CI 95 % -6,4; -2,1 pistettä, p-arvo < 0,0001). CGI-I:stä laskettuna respondereita (parantunut, hyvin paljon parantunut) oli 51,2 % lumelääkettä ja 72 % pramipeksolia käyttäneistä (20 %:n ero CI 95 %: 8,1 %; 31,8 %, p < 0,0005). Teho havaittiin 0,088 mg:n annoksella emästä (0,125 mg suolaa) vuorokaudessa ensimmäisen hoitoviikon jälkeen.

Lumekontrolloidussa yli kolmen viikon unipolygrafiitutkimuksessa pramipeksoli vähensi merkittävästi periodisten jalkojen liikkeiden lukumäärää vuoteessaoloaikana.

Pidempiaikaista tehoa arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. 26 viikon hoidon jälkeen mukautettu keskimääräinen lasku IRLS-kokonaispisteissä oli 13,7 pramipeksoliryhmässä ja 11,1 lumelääkeryhmässä. Hoidon keskimääräinen ero (-2,6) oli tilastollisesti merkitsevä (p = 0,008). CGI-I:stä laskettuna respondereita (paljon parantunut, hyvin paljon parantunut) oli 50,3 % (80/159) lumelääkeryhmässä ja 68,5 % (111/162) pramipeksoliryhmässä (p = 0,001). Tämän perusteella NNT-luku (potilasmäärä joka on hoidettava, jotta yksi hyötyisi) on 6 potilasta (95 % luottamusväli: 3,5, 13,4).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset pramipeksolin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa levottomat jalat - oireyhtymässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

### Kliininen teho ja turvallisuus Touretten oireyhtymän hoidossa

Pramipeksolin (0,0625–0,5 mg/päivä) tehokkuutta pediatrisilla potilailla, joilla oli Touretten oireyhtymä ja jotka olivat iältään 6–17-vuotiaita, arvioitiin 6 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin joustavaa 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 oraalisen annon jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on yli 90 % ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1–3 tunnissa. Ruoka ei hidasta pramipeksolin kokonaisimeytymistä, mutta imeytymisnopeus pienenee. Pramipeksolin kinetiikka on lineaarinen ja plasmapitoisuudet potilailla vaihtelevat vain vähän.

### Jakautuminen

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

## Biotransformaatio

Pramipeksoli metaboloituu ihmisellä vain vähän.

## Eliminaatio

Pramipeksoli eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana munuaisten kautta; noin 90 % <sup>14</sup>C-merkitystä annoksesta erittyy munuaisten kautta ja vain alle 2 % annoksesta erittyy ulosteisiin. Pramipeksolin kokonaispuhdistuma on noin 500 ml/min ja munuaishuuhdistuma 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 annos aiheutti funktionaalisia vaikutuksia, jotka pääasiallisesti kohdistuivat keskushermostoon ja naaraiden lisääntymistoimintoihin. Todennäköisesti nämä aiheutuivat pramipeksolin laajentuneesta farmakologisesta vaikutuksesta.

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

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

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli (E421)  
Maissitärkkelys  
Hydroksiopropyyliseelluloosa  
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

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

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

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

Pakkauskoot: 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
FI-02200 Espoo  
Finland

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.9.2009  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.5.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.8.2020

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

En Pramipexole Orion 0,35 mg-tablett innehåller 0,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat motsvarande 0,35 mg pramipexol.

En Pramipexole Orion 0,7 mg-tablett innehåller 1,0 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat motsvarande 0,7 mg pramipexol.

En Pramipexole Orion 1,1 mg-tablett innehåller 1,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat motsvarande 1,1 mg pramipexol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Styrka (mg som bas)	Utseende
0,088	vit, rund, platt tablett (diameter ca 6,5 mm)
0,18	vit, bikonvex, oval tablett med brytskåra på båda sidorna (ca 8 mm × 4 mm)
0,35	vit, bikonvex, oval tablett med brytskåra på båda sidorna (ca 11,1 mm × 5,6 mm)
0,7	vit, rund, platt tablett med brytskåra på ena sidan (diameter ca 9 mm)
1,1	vit, rund, platt tablett med brytskåra på ena sidan med två parallella linjer på båda sidorna om den (diameter ca 9 mm)

Pramipexole Orion 0,18 mg, 0,35 mg, 0,7 mg, 1,1 mg tabletter kan delas i två lika stora doser.

De två parallella linjerna på 1,1 mg tabletten är inte till för att dela tabletten i lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Pramipexole Orion-tabletterna är avsedda för vuxna som behandling av symptom på idiopatisk Parkinsons sjukdom enskilt (utan levodopa) eller tillsammans med levodopa till de sista skedena av sjukdomen då effekten av levodopa avtar eller blir ojämn, och terapeutiska fluktuationer förekommer ("end of dose" eller "on-off"-fenomen).

Pramipexole Orion-tabletterna är avsedda för vuxna för behandling av medelsvårt eller svårt idiopatiskt rastlösa ben-syndrom med en maximal dos på 0,54 mg bas (0,75 mg salt) (se avsnitt 4.2).

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

#### Parkinsons sjukdom

Dygnsdosen delas upp i tre lika stora doser.

#### Initial behandling

Startdosen av pramipexol är 0,264 mg/dygn (motsvarar 0,375 mg salt/dygn). Dosen ökas gradvis från startdosen var femte till var sjunde dag. Dosen ökas tills den största terapeutiska effekten uppnås, förutsatt att patienten inte får outhärdliga biverkningar.

Ökning av Pramipexole Orion-dosen				
Vecka	Pramipexol Dos	Pramipexol Dygnsdos	Saltform av pramipexol Dos	Saltform av pramipexol Dygnsdos
1	3 x 0,088 mg	0,264 mg	3 x 0,125 mg	0,375 mg
2	3 x 0,18 mg	0,54 mg	3 x 0,25 mg	0,75 mg
3	3 x 0,35 mg	1,1 mg	3 x 0,5 mg	1,50 mg

Om en ytterligare ökning av dosen är nödvändig, kan dygnsdosen av pramipexol höjas med 0,54 mg (motsvarar 0,75 mg salt) en gång i veckan upp till en maximal dygnsdos på 3,3 mg (motsvarar 4,5 mg salt).

Det ska trots allt beaktas att frekvensen av sömnhet ökar vid användning av högre doser än 1,5 mg pramipexolsalt/dag (se avsnitt 4.8).

#### Underhållsbehandling

Dygnsdosen av pramipexol är individuell, och den varierar mellan 0,264–3,3 mg (motsvarar 0,375–4,5 mg salt). I tre väsentliga studier upptäcktes det att läkemedlet blev effektivt med en dygnsdos på 1,1 mg (motsvarar 1,5 mg salt) när dosen ökades. Noggrannare dosjusteringar ska göras enligt det kliniska svaret och frekvensen av biverkningarna. I kliniska studier behandlades ca 5 % av patienterna med pramipexoldoser under 1,1 mg (motsvarar 1,5 mg salt). Vid behandling av sena stadier av Parkinsons sjukdom kan man med dygnsdoser på över 1,1 mg (motsvarar 1,5 mg salt) pramipexol uppnå en terapeutisk fördel hos patienter, hos vilka en minskning av levodopadosen eftersträvas. En minskning av levodopadosen rekommenderas både vid dosökningsfasen av Pramipexole Orion och vid underhållsbehandlingen enligt individuella svar (se avsnitt 4.5).

#### Avbrytning av behandlingen

Plötslig avbrytning av dopaminerg behandling kan leda till utveckling av malignt neuroleptiskt syndrom eller utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist. Pramipexoldosen ska minskas gradvis med 0,54 mg bas (motsvarar 0,75 mg salt) per dag tills den dagliga dosen minskat till 0,54 mg (motsvarar 0,75 mg salt). Därefter ska dosen minskas med 0,264 mg bas (motsvarar 0,375 mg salt) per dag (se avsnitt 4.4). Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist kan uppkomma, trots att dosen minskas gradvis, och en tillfällig dosökning kan vara nödvändig före gradvis dosminskning fortsätts (se avsnitt 4.4).

#### Nedsatt njurfunktion

Elimineringen av pramipexol är beroende av njurfunktionen. I början av behandlingen rekommenderas följande dos:

- Om kreatininclearance är över 50 ml/min, behöver dygnsdosen eller dosintervallet inte minskas.



- Hos patienter med kreatininclearance mellan 20–50 ml/min uppdelas dygnsdosen av Pramipexole Orion-tabletterna i två olika administreringstillfällen; startdosen är 0,088 mg (motsvarar 0,125 mg salt) två gånger per dag (0,176 mg/dygn motsvarar 0,25 mg salt/dygn). Den högsta dygnsdosen av pramipexol på 1,57 mg (motsvarar 2,25 mg salt) får inte överskridas.
- Hos patienter med kreatininclearance under 20 ml/min administreras Pramipexole Orion-tabletternas dygnsdos som en engångsdos; startdosen är 0,088 mg/dygn (motsvarar 0,125 mg salt/dygn). Den högsta dygnsdosen pramipexol på 1,1 mg (motsvarar 1,5 mg salt), får inte överskridas.

Om njurfunktionen försämras under underhållsbehandlingen, ska dygnsdosen av Pramipexole Orion-tabletterna minskas med lika många procent som kreatininclearance har minskat, d.v.s. om kreatininclearance minskar med 30 % ska dygnsdosen av Pramipexole Orion-tabletterna minskas med 30 %. Dygnsdosen kan uppdelas i två olika administreringstillfällen om kreatininclearance är 20–50 ml/min, och om clearance är under 20 ml/min kan en engångsdos ges.

#### Nedsatt leverfunktion

Vid nedsatt leverfunktion behöver dosen sannolikt inte justeras, eftersom ca 90 % av det absorberade läkemedlet utsöndras via njurarna. En eventuell inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av pramipexol har dock inte undersökts.

#### Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av Pramipexole Orion har inte fastställts vid behandling av barn och unga under 18 år. Det är inte lämpligt att använda Pramipexole Orion hos pediatrisk population vid behandling av Parkinsons sjukdom.

#### Rastlösa ben-syndrom

En rekommenderad startdos av Pramipexole Orion är 0,088 mg bas (0,125 mg salt) en gång per dygn 2–3 timmar före läggdags. Hos patienter som behöver tilläggsdosing för symptomen, kan dosen höjas med 4–7 dagars mellanrum till den maximala dygnsdosen 0,54 mg bas (0,75 mg salt) (såsom i tabellen nedan).

Pramipexole Orion-dosering		
Titreringsfas	Dosering en gång per dag på kvällen (mg bas)	Dosering en gång per dag på kvällen (mg salt)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,5
4*	0,54	0,75
*vid behov		

Patientens svar ska utvärderas efter 3 månaders behandling och behovet av fortsatt behandling ska omvärderas. Om behandlingen avbryts för en längre tid än några dagar ska den inledas på nytt genom att titrera dosen enligt ovanstående tabell.

#### Avbrytning av behandlingen

Eftersom en daglig terapeutisk dos vid behandling av rastlösa ben-syndrom inte överskrider 0,54 mg bas (0,75 mg salt), kan Pramipexole Orion-behandlingen avslutas utan en gradvis minskning av dosen. I en 26 veckor lång placebokontrollerad studie upptäcktes rastlösa ben-syndromets rebound-fenomen (försämring av symptomens svårighetsgrad jämfört med den ursprungliga nivån) hos 10 % av patienterna (hos 14 av 135) efter plötsligt avslutad behandling. Denna effekt konstaterades vara likadan med alla doser.

### Nedsatt njurfunktion

Elimineringen av pramipexol är beroende av njurfunktionen. Hos patienter med kreatininclearance över 20 ml/min behöver den dagliga dosen inte minskas. Användning av pramipexol har inte undersökts hos hemodialyspatienter eller patienter med svårt nedsatt njurfunktion.

### Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändigt vid nedsatt leverfunktion, eftersom ca 90 % av det absorberade läkemedlet utsöndras via njurarna.

### Pediatrik population

Användning av Pramipexole Orion hos barn och unga under 18 år rekommenderas inte, eftersom data om säkerhet och effekt saknas.

### Tourettes syndrom

#### Pediatrik population

Användning av Pramipexole Orion hos barn och unga under 18 år rekommenderas inte, eftersom dess säkerhet och effekt inom denna åldersgrupp inte fastställts. Pramipexole Orion ska inte användas hos barn och unga med Tourettes syndrom, eftersom nytta-riskförhållandet vid behandlingen av detta syndrom är negativt (se avsnitt 5.1.)

## **Administreringssätt**

Tabletterna sväljs oralt tillsammans med vatten. De kan tas antingen i samband med föda eller vid annat tillfälle.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid ordinerings av Pramipexole Orion-tabletter för Parkinsons sjukdom rekommenderas en dosminskning enligt avsnitt 4.2 hos patienter med nedsatt njurfunktion.

### Hallucinationer

Man vet att hallucinationer är en biverkning av behandling med dopaminagonister och levodopa. Patienter ska informeras om att hallucinationer, främst visuella, kan förekomma.

### Dyskinesi

Vid behandling av sena stadier av Parkinsons sjukdom kan kombinationsbehandling med levodopa orsaka ofrivilliga tvångsrörelser i början av behandlingen när dosen av Pramipexole Orion-tabletterna ökas. Om dessa uppträder ska levodopadosen minskas.

### Dystoni

Axial dystoni, inklusive framåtböjning av huvudet (*antecollis*), framåtböjning av ländryggen (kamptokormi) och Pisa-syndrom, har rapporterats hos vissa patienter med Parkinsons sjukdom efter inledandet av pramipexolbehandlingen eller efter en dosökning. Trots att dystoni kan vara ett symptom på Parkinsons sjukdom, har symptomen av dessa patienter lindrats efter en minskning av pramipexoldosen eller efter avslutad behandling. Om dystoni uppkommer, ska den dopaminerga medicineringsen kontrolleras och en justering av pramipexoldosen övervägas.

### Plötsligt insomnande och sömnhet

Sömnhet och plötsligt insomnande har associerats med användning av pramipexol, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsligt insomnande under dagsaktiviteter, i vissa fall utan att patienten är medveten om det eller utan varningssymptom, har rapporterats i mindre vanliga fall. Patienterna ska informeras om detta och rådas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av

maskiner under Pramipexole Orion-behandlingen. De patienter som upplevt sömnhet och/eller plötsligt insomnande får inte köra bil eller använda maskiner under behandlingen. Dessutom kan en minskning av dosen eller avbrytning av behandlingen övervägas. Patienter ska varnas om en eventuell ökning av effekterna av pramipexol vid samtidig användning av andra sederande läkemedel eller alkohol (se avsnitt 4.5, 4.7 och 4.8).

#### Impulskontrollstörningar

Patienter ska övervakas regelbundet på grund av risken för utveckling av impulskontrollstörningar. Patienter och deras närstående vårdare ska informeras om att beteendesymptom (såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande) som är relaterade med impulskontrollstörningar kan förekomma hos patienter som använt dopaminagonister, inklusive pramipexol. En dosminskning eller avslutad medicinering ska övervägas om dessa symtom uppträder.

#### Mani och delirium

Patienter ska övervakas regelbundet på grund av risken för utveckling av mani och delirium. Patienterna och deras närstående vårdare ska informeras om att mani och delirium kan förekomma hos patienter som använder pramipexol. En dosminskning eller avslutad medicinering ska övervägas om dessa symtom uppträder.

#### Patienter med psykotiska sjukdomar

Patienter med psykotiska sjukdomar ska endast behandlas med dopaminagonister om nyttorna som fås anses vara större än de eventuella riskerna. Användning av antipsykotiska läkemedel tillsammans med pramipexol ska undvikas (se avsnitt 4.5).

#### Oftalmologiska undersökningar

Oftalmologiska undersökningar rekommenderas med jämna mellanrum eller om försvagad syn uppträder.

#### Svår kardiovaskulär sjukdom

Försiktighet ska iaktas vid användning av Pramipexole Orion-tabletter hos patienter med svår kardiovaskulär sjukdom. Övervakning av blodtrycket rekommenderas särskilt i början av behandlingen, eftersom postural hypotension är förknippad med dopaminerg behandling som en allmän riskfaktor.

#### Malignt neuroleptikasyndrom

Symptom på malignt neuroleptikasyndrom har observerats då användningen av en dopaminagonist har avslutats plötsligt (se avsnitt 4.2).

#### Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (DAWS)

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist har rapporterats i samband med användning av dopaminagonister, också pramipexol (se avsnitt 4.8). När behandlingen av patienter med Parkinsons sjukdom avslutas, ska pramipexoldosen minskas gradvis (se avsnitt 4.2). Enligt begränsade data kan risken för utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist vara större hos patienter med impulskontrollstörningar eller hos patienter som får dopaminagonister med höga dygnsdoser och/eller höga kumulativa doser. Abstinenssymptom kan bl.a. vara apati, ångest, depression, utmattning, svettning och smärta som levodopa inte har en effekt på. Patienterna ska informeras om eventuella abstinenssymptom före gradvis minskning av pramipexoldosen och avslutning av behandlingen. Patienternas tillstånd ska övervakas noggrant i samband med gradvis dosminskning och avslutad behandling. Om abstinenssymptomen är svåra och/eller ihållande, kan tillfällig användning av den lägsta effektiva pramipexoldosen övervägas.

#### Augmentation

Data från litteratur tyder på att behandling av rastlösa ben-syndrom med dopaminerga läkemedel kan leda till augmentation. Med augmentation menar man att symptomen uppträder tidigare på kvällen (eller t.o.m. på eftermiddagen), symptomen ökar och förflyttas till även andra extremiteter. I en kontrollerad 26 veckor lång klinisk studie undersöktes särskilt augmentation. Augmentation

observerades hos 11,8 % (N = 152) av patienterna i pramipexolgruppen och hos 9,4 % (N = 149) av patienterna i placebogruppen. Med Kaplan-Meier-analys som mäter tiden då augmentationen börjar upptäcktes ingen signifikant skillnad mellan pramipexol- och placebogrupperna.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### Plasmaproteinbindning

Pramipexol binds till plasmaproteiner endast i liten utsträckning (< 20 %), och dess metabolism är låg hos människan. På grund av detta är interaktioner med läkemedel som har en effekt på bindningen till plasmans proteiner eller elimineringen via metabolism osannolika. Eftersom antikolinerga läkemedel huvudsakligen elimineras genom metabolism, är en potentiell interaktion begränsad. Dock har inga interaktioner med antikolinerga läkemedel undersökts. Det finns inga farmakokinetiska interaktioner med selegilin eller levodopa.

##### Läkemedel som hämmar aktiv renal eliminering eller konkurrerar om den

Cimetidin minskade njurclearance av pramipexol med ca 34 %, sannolikt genom att hämma utsöndring av katjoner via njurtubuli. Därför kan läkemedel som hämmar denna aktiva utsöndring via njurtubuli eller själv elimineras på ett liknande sätt, såsom cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatin, kinin och prokainamid, ha interaktioner med pramipexol. Till följd av detta minskar clearance av pramipexol. En minskning av pramipexoldosen ska övervägas när dessa läkemedel används samtidigt med Pramipexole Orion-behandling.

##### Kombination med levodopa

När Pramipexole Orion-tabletter ges tillsammans med levodopa rekommenderas en minskning av levodopadosen och att dosen av övriga antiparkinsonmedel hålls oförändrad när Pramipexole Orion-dosen ökas.

Patienterna ska varnas om en eventuell ökning av effekterna av pramipexol vid samtidig användning av andra sederande läkemedel eller i kombination med alkohol (se avsnitt 4.4, 4.7 och 4.8).

##### Antipsykotiska läkemedel

Användning av antipsykotiska läkemedel tillsammans med pramipexol ska undvikas (se avsnitt 4.4), t.ex. om antagonistiska effekter kan förväntas.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Preparatets effekt på graviditet och amning har inte undersökts hos människa. I undersökningar utförda med råttor och kaniner hade pramipexol inga teratogena effekter, men var fostertoxiskt hos råttor med doser som också var toxiska för modern (se avsnitt 5.3). Pramipexole Orion-tabletter bör inte användas under graviditeten ifall användningen inte tydligt är oundviklig, d.v.s. om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

##### Amning

Eftersom behandling med pramipexol hämmar utsöndringen av prolaktin hos människan, är det sannolikt att mjölkutsöndringen hämmas. Utsöndringen av pramipexol i modersmjölken har inte undersökts hos människan. Hos råttor var koncentrationen av radioaktivt märkt läkemedel högre i mjölk än plasma.

Pramipexole Orion-behandling ska inte användas under amning på grund av avsaknad av studieresultat från människor. Om användning trots allt är oundvikligt, ska amningen avbrytas.

##### Fertilitet

Inga fertilitetsstudier har utförts hos människa. I djurförsök hade pramipexol en effekt på brunstcykeln och den minskade på honornas fertilitet såsom det förväntas av dopaminagonister. I dessa undersökningar upptäcktes dock inga direkta eller indirekta skadliga effekter på hanarnas fertilitet.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pramipexole Orion-tabletterna kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Hallucinationer och sömnhighet kan förekomma i samband med behandlingen.

Patienter som behandlas med Pramipexole Orion och lider av sömnhighet och/eller plötsligt insomnande, får inte köra bil eller göra något, där en minskad vaksamhet kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. användning av maskiner), tills upprepade symptom och sömnhighet anses ha upphört (se även avsnitt 4.4, 4.5 och 4.8).

#### 4.8 Biverkningar

Baserat på en analys av poolade placebokontrollerade studier kunde man jämföra 1 923 pramipexolpatienter med 1 354 placebopatienter, och biverkningar rapporterades allmänt i båda grupperna. 63 % av pramipexolpatienterna och 52 % av placebopatienterna rapporterade minst en biverkning.

Största delen av läkemedlets biverkningar förekommer vanligtvis i början av behandlingen och de flesta försvinner vid fortsatt behandling.

Inom varje organsystem har biverkningarna listats enligt frekvensen (antalet patienter som förväntas få biverkningar) genom användning av följande kategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

##### Parkinsons sjukdom, vanligaste biverkningarna

De vanligaste ( $\geq 5\%$ ) rapporterade biverkningarna som förekom oftare under behandling med pramipexol än med placebo, var illamående, dyskinesi, hypotension, yrsel, sömnhighet, sömnlöshet, förstoppning, hallucinationer, huvudvärk och utmattning hos patienter med Parkinsons sjukdom. Incidensen av sömnhighet ökar vid användning av doser högre än 1,5 mg pramipexolsalt per dygn (se avsnitt 4.2). En vanlig biverkning som förekom vid kombination med levodopa var dyskinesi. Hypotension kan förekomma i början av behandlingen, särskilt om pramipexoldosen ökas alltför snabbt.

Tabell 1. Parkinsons sjukdom

Organsystem	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Pneumoni <sup>1</sup>		
Endokrina systemet			Abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon <sup>1</sup>		
Psykiska störningar		Sömnlöshet, hallucinationer, onormala drömmar, förvirringstillstånd, beteendesympom förknippade med försvagad impuls kontroll och tvångsmässigt beteende	Tvångsmässigt köpbeteende, patologiskt spelberoende, rastlöshet, hypersexualitet, vanföreställningar, störningar i libido, paranoia, delirium, hetsätning <sup>1</sup> , hyperfagi <sup>1</sup>	Mani	

Organsystem	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1\ 000$ )	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Sömnighet, yrsel, dyskinesi	Huvudvärk	Plötsligt insomnande, amnesi, hyperkinesi, svimning		
Ögon		Försämrad syn inklusive dubbelsyn, dimsyn, nedsatt synskärpa			
Hjärtat			Hjärtsvikt <sup>1</sup>		
Blodkärl		Hypotension			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andnöd, hicka		
Magtarmkanalen	Illamående	Förstoppning, kräkningar			
Hud och subkutan vävnad			Overkänslighet, klåda, hudutslag		
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Utmattning, perifert ödem			Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist inklusive apati, ångest, depression, utmattning, svettning och smärta
Undersökningar		Viktninskning inklusive minskad aptit	Viktökning		

<sup>1</sup>Denna biverkning har observerats vid användning efter marknadsintroduktion. Med 95 % säkerhet är frekvensen högst mindre vanliga, eventuellt ännu lägre än detta. En exakt beräkning av frekvensen är inte möjlig, eftersom denna biverkning inte förekom i kliniska studier där 2 762 patienter med Parkinsons sjukdom som behandlades med pramipexol deltog.

#### Rastlösa ben-syndrom, vanligaste biverkningarna

De vanligaste ( $\geq 5\%$ ) rapporterade biverkningarna under pramipexolbehandling av patienter med rastlösa ben-syndrom var illamående, huvudvärk, yrsel och utmattning. Illamående och utmattning rapporterades oftast hos kvinnliga patienter som behandlades med pramipexol (20,8 % och 10,5 %, i denna ordning) jämfört med manliga patienter (6,7 % och 7,3 %, i denna ordning).

Tabell 2: Rastlösa ben-syndrom

Organsystem	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Pneumoni <sup>1</sup>	
Endokrina systemet			Abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon <sup>1</sup>	

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar		Sömnlöshet, onormala drömmar	Rastlöshet, förvirring, hallucinationer, libidostörningar, vanföreställningar <sup>1</sup> , hyperfagi <sup>1</sup> , paranoia <sup>1</sup> , mani <sup>1</sup> , delirium <sup>1</sup> , beteendemässiga symptom associerade med försvagad impuls kontroll och tvångsbeteende <sup>1</sup> (såsom tvångsmässigt köpbeteende, patologiskt spelberoende, hypersexualitet, hetsätning)	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, sömnhighet	Plötsligt insomnande, svimning, dyskinesi <sup>1</sup> , amnesi <sup>1</sup> , hyperkinesi <sup>1</sup>	
Ögon			Synförsämring inklusive nedsatt synskärpa, dubbelseende, dimsyn	
Hjärtat			Hjärtsvikt <sup>1</sup>	
Blodkärl			Hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Andnöd, hicka	
Magtarmkanalen	Illamående	Förstoppning, kräkningar		
Hud och subkutan vävnad			Överkänslighet, klåda, hudutslag	
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		Utmattning	Perifert ödem	Utsättningsyndrom efter behandling med dopaminagonist inklusive apati, ångest, depression, utmattning, svettning och smärta
Undersökningar			Viktninskning, inklusive minskad aptit, viktökning	

<sup>1</sup> Denna biverkning har observerats vid användning efter marknadsintroduktion. Med 95 % säkerhet är frekvensen högst mindre vanliga, eventuellt ännu lägre än detta. En exakt beräkning av frekvensen är inte möjlig, eftersom denna biverkning inte förekom i kliniska studier där 1 395 patienter med rastlösa ben-syndrom som behandlades med pramipexol deltog.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### Sömnhighet

Pramipexol är ofta associerad med sömnhighet och har i mindre vanliga fall förknippats med stark sömnhighet under dagtid och plötsligt insomnande (se även avsnitt 4.4).

#### Libidostörningar

Pramipexol kan i mindre vanliga fall vara förknippad med libidostörningar (ökning eller minskning).

### Impulskontrollstörningar

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar eller köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som använt dopaminagonister, inklusive pramipexol (se avsnitt 4.4).

I en retrospektiv massundersökning och fall-kontroll-tvårsnittundersökning av 3 090 patienter med Parkinsons sjukdom hade 13,6 % av alla patienter som fick dopaminerg eller icke-dopaminerg behandling symptom på en försvagad impulskontroll under de sista sex månaderna. Symptom som observerades var bl.a. patologiskt spelberoende, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt sexuellt beteende (hypersexualitet). Möjliga enstaka riskfaktorer för försvagad impulskontroll var dopaminerg behandling och dopaminerg behandling med högre doser, yngre ålder ( $\leq 65$  år), ogift status och förekomsten av patologiskt spelberoende i slakten som patienten själv rapporterat.

### Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist

Vid minskning eller avslutning av användning av dopaminagonister, inklusive pramipexol, kan icke-motoriska biverkningar vara möjliga. Symptom är bl.a. apati, ångest, depression, utmattning, svettning och smärta (se avsnitt 4.4).

### Hjärtsvikt

I kliniska studier och i användning efter marknadsintroduktion har hjärtsvikt rapporterats hos patienter som använt pramipexol. I farmakoepidemiologiska studier var användningen av pramipexol förknippad med en ökad risk för hjärtsvikt jämfört med en situation där pramipexol inte användes (observerat riskförhållande 1,86; 95 % CI, 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:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen klinisk erfarenhet av en stor överdosering. Sannolika symptom, såsom illamående, kräkningar, hyperkinesi, hallucinationer, agitation och hypotension är associerade med den farmakodynamiska profilen av en dopaminagonist. Det finns ingen specifik antidot för överdosering av en dopaminagonist. Om tecken på stimulering av det centrala nervsystemet uppkommer, kan administrering av ett neuroleptikum vara indicerat. Behandling av överdosering kan kräva stödåtgärder för de vitala funktionerna i samband med magsköljning, iv-rehydrering, 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 dopaminagonist som binder sig mycket selektivt och specifikt till dopamin D<sub>2</sub>-undergruppens receptorer, särskilt till D<sub>3</sub>-receptorer, och den har en fullständig inre ("intrinsic") effekt.



Pramipexol lindrar motoriska störningar som är typiska för Parkinsons sjukdom genom att stimulera dopaminreceptorer i striatum. I djurförsök har det observerats att pramipexol hämmar syntes, frisättning och cirkulation av dopamin.

Verkningsmekanismen av pramipexol vid behandling av rastlösa ben-syndrom är okänd. Neurofarmakologiska bevis tyder på en primär störning i det dopaminerga systemet.

#### Farmakodynamiska effekter

Hos frivilliga försökspersoner har dosberoende minskning av prolaktinkoncentrationen upptäckts. I en klinisk studie av friska frivilliga där dosen av pramipexol-depottabletterna titrerades snabbare än rekommenderat (var tredje dag) till 3,15 mg pramipexol (motsvarar 4,5 mg salt) per dygn, observerades förhöjt blodtryck och ökad hjärtfrekvens. Dessa effekter observerades inte i studier med patienter.

#### Klinisk effekt och säkerhet vid behandling av Parkinsons sjukdom

Pramipexolbehandling lindrar symptom hos personer med idiopatisk Parkinsons sjukdom. I placebokontrollerade kliniska studier har ca 1 800 patienter deltagit (Hoehns och Yahrs stadium I–IV). Av dessa var ca 1 000 i ett framskridet skede av sjukdomen, behandlades samtidigt med levodopa och led av motoriska komplikationer.

Vid behandling av tidigt och sent skede av Parkinsons sjukdom kvarstod effekten av pramipexolbehandlingen ca 6 månader i kontrollerade kliniska studier. I öppna fortsättningsstudier som varade över 3 år fann man inga tecken på avtagande effekt.

I en kontrollerad dubbelblind klinisk studie som pågick i 2 år ledde initial behandling med pramipexol till fördröjning av uppkomsten av motoriska symptom och minskade signifikant deras frekvens jämfört med levodopa. Denna fördröjning av motoriska symptom som uppnås med pramipexol ska ställas i proportion med att levodopa förbättrade flera motoriska funktioner som mättes som genomsnittlig förändring av UPDRS-värdet. Hallucinationer och sömnhighet förekom oftare vid dosens titreringskede hos personer som behandlades med pramipexol, men det fanns ingen skillnad i frekvensen av dessa symptom mellan de olika grupperna under underhållsbehandlingen. Dessa uppgifter ska beaktas vid inledandet av pramipexolbehandling hos patienter med Parkinsons sjukdom.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har beviljat frigörelse från skyldigheten att överlämna studieresultat från användningen av pramipexol vid behandling av Parkinsons sjukdom i alla pediatrika patientgrupper (se instruktionerna i avsnitt 4.2 för användning vid behandling av pediatrik population).

#### Klinisk effekt och säkerhet vid behandling av rastlösa ben-syndrom

Effekten av pramipexol utvärderades i fyra placebokontrollerade kliniska studier där ca 1 000 patienter med måttligt till mycket svårt idiopatiskt rastlösa ben-syndrom deltog.

Som mått på den primära effekten användes den genomsnittliga förändringen från den ursprungliga nivån på rastlösa ben-syndrom skalan (IRLS) och Clinical Global Impression-Improvement-skalan (CGI-I). I de båda primära slutmätningarna var skillnaderna statistiskt signifikanta med pramipexolsaltdoser på 0,25 mg, 0,5 mg och 0,75 mg jämfört med placebo. IRLS-poängen från den ursprungliga nivån förbättrades efter 12 veckors behandling med placebo från 23,5 till 14,1 och med pramipexol från 23,4 till 9,4 (doserna förenade). Den anpassade genomsnittliga skillnaden var -4,3 poäng (CI 95 % -6,4; -2,1 poäng, p-värde < 0,0001). Beräknat från CGI-I fanns det 51,2 % responders (förbättrad, mycket förbättrad) hos dem som använde placebo och hos 72 % som använde pramipexol (20 % skillnad CI 95 %: 8,1 %; 31,8 %, p < 0,0005). Effekten observerades med en dos på 0,088 mg bas (0,125 mg salt) per dygn efter den första behandlingsveckan.

I en över tre veckor lång placebokontrollerad polysomnografistudie minskade pramipexol signifikant antalet periodiska fotrörelser under den tid man var i sängen.

Långvarig effekt undersöktes i en placebokontrollerad klinisk studie. Efter 26 veckors behandling var den anpassade genomsnittliga minskningen av IRLS-totalpoängen 13,7 i pramipexolgruppen och 11,1 i placebogruppen. Behandlingens genomsnittliga skillnad (-2,6) var statistiskt signifikant ( $p = 0,008$ ). Beräknat från CGI-I fanns det 50,3 % (80/159) responders (förbättrad, mycket förbättrad) i placebogruppen och 68,5 % (111/162) i pramipexolgruppen ( $p = 0,001$ ). Utifrån detta är NNT-värdet (antalet patienter som måste behandlas för att en ska dra fördel) 6 patienter (95 % konfidensintervall: 3,5; 13,4).

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat uppskov från kravet att skicka in studieresultat från användning av pramipexol vid behandlingen av rastlösa ben-syndrom hos en eller flera pediatrika patientgrupper (se avsnitt 4.2 för information om behandling av pediatrik population).

#### Klinisk effekt och säkerhet vid behandling av Tourettes syndrom

Effekten av pramipexol (0,0625–0,5 mg/dag) utvärderades hos 6–17-åriga pediatrika patienter med Tourettes syndrom i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie som varade 6 veckor och där en flexibel läkemedelsdos användes. Av 63 randomiserade patienter fick 43 pramipexol och 20 placebo. Den primära slutmätningen var en förändring av den totala poängmängden av tic-symptom (TTS) från det ursprungliga värdet på Yale Global Tic Severity-skalan (YGTSS). I den primära slutmätningen upptäcktes ingen skillnad mellan pramipexol och placebo. I sekundära slutmätningar, såsom totala poängantalet i YGTSS, på Patient Global Impression of Improvement-skalan (PGI-I), på Clinical Global Impression of Improvement-skalan (CGI-I) eller på Clinical Global Impressions of Severity Illness-skalan (CGI-S) fanns det ingen skillnad mellan pramipexol och placebo. Biverkningar som förekom hos minst 5 % av patienterna i pramipexolgruppen och oftare hos patienter som fått pramipexol än de som fått placebo var: huvudvärk (27,9 %, placebo 25,0 %), sömnhet (7,0 %, placebo 5,0 %), illamående (18,6 %, placebo 10,0 %), kräkningar (11,6 %, placebo 0,0 %), smärta i övre buken (7,0 %, placebo 5,0 %), ortostatisk hypotension (9,3 %, placebo 5,0 %), muskelsmärta (9,3 %, placebo 5,0 %), sömnstörning (7,0 %, placebo 0,0 %), andnöd (7,0 %, placebo 0,0 %) och övre luftvägsinfektion (7,0 %, placebo 5,0 %). Andra betydande biverkningar som ledde till avslutad behandling med prövningsläkemedlet hos patienter som fick pramipexol var konfusion, talstörning och försämrat tillstånd (se avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

#### Absorption

Pramipexol absorberas snabbt och fullständigt efter oral administrering. Den absoluta biotillgängligheten är över 90 % och den maximala plasmakoncentrationen uppnås inom 1–3 timmar. Födointag minskar inte på den totala absorptionen, men absorptionshastigheten minskar. Kinetiken av pramipexol är linjär och plasmakoncentrationen varierar endast lite mellan patienter.

#### Distribution

Hos människan är proteinbindningen av pramipexol mycket låg (< 20 %), och distributionsvolymen är stor (400 l). Hos råttor har man upptäckt höga pramipexolkoncentrationer i hjärnvävnaden; koncentrationerna var ungefär 8-faldiga jämfört med plasmakoncentrationerna.

#### Metabolism

Pramipexol metaboliseras endast i liten utsträckning hos människan.

#### Eliminering

Pramipexol elimineras huvudsakligen genom att utsöndras oförändrat via njurarna; ca 90 % av en  $^{14}\text{C}$ -märkt dos utsöndras genom njurarna och endast mindre än 2 % av dosen utsöndras i avföringen. Total clearance av pramipexol är ca 500 ml/min och njurclearance ca 400 ml/min. Elimineringens halveringstid ( $t_{1/2}$ ) varierar från 8 timmar hos unga patienter till 12 timmar hos äldre patienter.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I toxicitetsstudier visades det att en upprepad pramipexoldos orsakade funktionella effekter som huvudsakligen var riktade mot det centrala nervsystemet och honors reproduktionsfunktioner. Dessa orsakades troligtvis av en ökad farmakologisk effekt av pramipexol.

Minskat diastoliskt och systoliskt blodtryck samt minskad hjärtfrekvens observerades hos minigris. Hos apor observerades en hypotensiv effekt.

Potentiella effekter av pramipexol på reproduktionsfunktioner har undersökts hos råttor och kaniner. Pramipexol hade inga teratogena effekter hos råttor och kaniner, men hos råttor upptäcktes fostertoxicitet med doser som var toxiska för modern. På grund av valet av djurarter och det begränsade antalet undersökta parametrar har biverkningar på graviditet eller hanarnas fertilitet inte utretts fullständigt.

Hos råttor har fördröjd utveckling av könsorganen observerats (såsom avlossning av förhuden och öppning av vaginan). Betydelsen av detta är inte känd hos människan.

Pramipexol var inte mutagen. I karcinogenicitetsstudier utvecklade hanråttor hyperplasi av Leydigceller och adenom, vilka antagligen orsakas av pramipexolens hämmande effekt på prolaktin. Detta fynd har ingen klinisk betydelse för människan. I samma studie observerades det också att effekten av pramipexol med doser på 2 mg/kg (som salt) och högre var förknippad med degeneration av retinan hos albinoråttor. Denna effekt observerades inte hos pigmenterade råttor, och inte heller i en tvåårig karcinogenicitetsstudie av albinomöss eller någon annan undersökt art.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol (E421)  
Majsstärkelse  
Hydroxipropylcellulosa  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Magnesiumstearat

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.  
Detta läkemedelspreparat kräver inga särskilda temperaturanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 tabletter i OPA-/Aluminium-/PVC-/Aluminiumblister.  
Förpackningarna innehåller 3 eller 10 blister.

Förpackningsstorlekar: 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 29.9.2009  
Datum för den senaste förnyelsen: 21.5.2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

20.8.2020