

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Derinik 0,18 mg tabletter
Derinik 0,35 mg tabletter
Derinik 0,7 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Derinik 0,18 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,18 mg pramipexol (som 0,25 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat).

Derinik 0,35 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,35 mg pramipexol (som 0,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat).

Derinik 0,7 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,7 mg pramipexol (som 1,0 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat).

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. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

0,18 mg	Vita, runda tabletter märkta med "1" (ett) på ena sidan och med skåra på den andra sidan och med dimensionerna $6,0 \pm 0,1$ mm i diameter och $3,0 \text{ mm} \pm 0,2$ mm i tjocklek. Tabletterna kan delas i två lika stora doser.
0,35 mg	Vita, runda tabletter märkta med "2" (två) på ena sidan och med skåra på den andra sidan och med dimensionerna $6,0 \pm 0,1$ mm i diameter och $3,0 \text{ mm} \pm 0,2$ mm i tjocklek. Tabletterna kan delas i två lika stora doser.
0,70 mg	Vita, runda tabletter märkta med "3" (tre) på ena sidan och med skåra på den andra sidan och med dimensionerna $6,0 \pm 0,1$ mm i diameter och $3,0 \text{ mm} \pm 0,2$ mm i tjocklek. Tabletterna kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pramipexol ges till 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 administreringssätt

Dosering

Parkinsons sjukdom

Dygnsdosen administreras som lika stora doser 3 gånger per dag.

Initial behandling

Dosen ökas gradvis från en initialdos på 0,264 mg bas (0,375 mg salt) per dag, och ökas sedan var femte till var sjunde dag. Såvida patienten inte får biverkningar som inte kan accepteras ska dosen titreras så att högsta möjliga terapeutiska effekt uppnås.

Schema för dosökning med pramipexol				
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

*) motsvarande ½ tablett 0,18 mg tre gånger dagligen

Om ytterligare dosökning är nödvändig ska dygnsdosen ökas med 0,54 mg bas (0,75 mg salt) en gång i veckan upp till den maximala dosen 3,3 mg bas (4,5 mg salt) per dag.

Det bör dock noteras att förekomsten av somnolens är större vid doser som överstiger 1,1 mg bas (1,5 mg salt) per dag (se avsnitt 4.8).

Underhållsbehandling

Den individuella dosen pramipexol bör vara i intervallet mellan 0,264 mg bas (0,375 mg salt) och maximalt 3,3 mg bas (4,5 mg salt) per dag. Under dosökningsfasen i pivotala studier, observerades effekt med den initiala dosen på 1,1 mg bas (1,5 mg salt) dagligen. Ytterligare dosjusteringar skall baseras på klinisk effekt och förekomst av biverkningar. I kliniska studier behandlades ungefär 5 % av patienterna med doser lägre än 1,1 mg bas (1,5 mg salt). Vid sena stadier av Parkinsons sjukdom kan doser av pramipexol som är högre än 1,1 mg bas (1,5 mg salt) per dag vara till nytta för patienten när en minskning av levodopadosen eftersträvas. Dosen av levodopa bör minskas vid behandling med pramipexol under både dosökningsfasen och underhållsbehandling, baserat på den enskilda patientens reaktion (se avsnitt 4.5).

Utsättning av behandling

Abrupt utsättning av dopaminerg behandling kan leda till utveckling av neuroleptiskt malignt syndrom eller utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist. Därför ska dosen pramipexol minskas 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 minskas 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 varken dygnsdosen eller doseringsfrekvensen minskas.

För patienter med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min bör den initiala dosen pramipexol ges i två dagliga doser med 0,088 mg bas (0,125 mg salt) 2 gånger dagligen (0,176 mg bas/ 0,25 mg salt per dag). En maximal dygnsdos på 1,57 mg pramipexolbas (2,25 mg salt) bör inte överskridas.

Till patienter med kreatininclearance under 20 ml/min, bör pramipexol endast ges en gång per dag, med 0,088 mg bas (0,125 mg salt) per dag som initialdos. En maximal dygnsdos på 1,1 mg pramipexolbas (1,5 mg salt) bör inte överskridas.

Om njurfunktionen försämras vid underhållsbehandling, bör den dagliga dosen pramipexol minskas med samma procenttal som försämringen i kreatininclearance, dvs. om kreatininclearance försämras med 30 % ska dygnsdosen pramipexol minskas med 30 %. Dygnsdosen kan ges i två doser till patienter med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min, och som en dos per dag till patienter med kreatininclearance under 20 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion behöver dosen troligen inte justeras, eftersom 90 % av det absorberade aktiva ämnet utsöndras via njurarna. Dock har den potentiella inverkan av nedsatt leverfunktion på kinetiken av pramipexol inte undersökts.

Pediatrisk population

Säkerheten och effekten av pramipexol till barn under 18 år har inte fastställts. Det finns ingen relevant pediatrisk användning av pramipexol 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 eftersom risk-nytta balans är negativ för denna sjukdom (se avsnitt 5.1).

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Hallucinationer

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

Dyskinesi

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

Dystoni

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

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 har känt varningssignaler, har rapporterats i mindre vanliga fall. Patienterna bör informeras om detta och rådas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av maskiner vid behandling med pramipexol. Patienter som har upplevt somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande ska avstå från bilkörning och användning av maskiner under behandling med pramipexol. Dessutom bör en minskning av dosen eller utsättande av behandlingen övervägas. På grund av möjliga additiva effekter bör patienter rådas till försiktighet vid användning av andra sederande läkemedel eller alkohol i kombination med pramipexol (se avsnitt 4.5, 4.7 och 4.8).

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symptom 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 Derinik. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symptom.

Mani och delirium

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

Patienter med psykotiska tillstånd

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

Oftalmologisk monitorering

Oftalmologisk monitorering bör genomföras regelbundet, eller om synstörningar uppträder.

Svår kardiovaskulär sjukdom

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

Neuroleptiskt malignt syndrom

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)

Behandling av andra indikationer med pramipexol 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. Risken för augmentation kan öka med högre dos. Före behandling ska patienterna informeras om att augmentation kan uppkomma och ska uppmanas att kontakta läkare vid symtom på augmentation. Om augmentation misstänks, ska dosjustering till lägsta effektiva dos eller utsättning av pramipexol övervägas (se avsnitt 4.8)

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Plasmaproteinbindning

Pramipexol binds till plasmaproteiner i liten utsträckning (< 20 %) och graden av metabolism är låg hos människa. Interaktion 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.

Substanter som hämmar aktiv renal elimination

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

Kombination med levodopa

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

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

Antipsykotiska läkemedel

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol skall undvikas (se avsnitt 4.4), t ex.

om antagonistisk effekt kan förväntas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

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

Fertilitet

Inga studier beträffande effekten av human fertilitet har genomförts.

I djurstudier har pramipexol påverkat östrogencykeln och reducerat fertiliteten som förväntat för en dopaminagonist. Däremot har dessa studier inte indikerat på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på manlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pramipexol har en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Hallucinationer och somnolens kan förekomma.

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

4.8 Biverkningar

Baserat på en analys av poolade placebo-kontrollerade studier, som omfattade totalt 1 923 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 placebo-gruppen rapporterade minst en biverkan.

De flesta biverkningar uppträder vanligtvis kort efter att behandlingen påbörjats och tenderar att upphöra vid fortsatt behandling.

Inom varje organsystem listas biverkningarna efter frekvensrubriker (antal patienter som förväntas få biverkningen), följande kategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); 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 vid 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 biverkning som var mer frekvent 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 ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			pneumoni		
Endokrina systemet			inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹		
Psykiatriska tillstånd		insomni, hallucinationer, onormala drömmar, förvirring, beteendesymtom på störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende	tvångsmässigt köpbeteende, patologiskt spelberoende, rastlöshet, hypersexualitet, vanföreställningar, störningar av libido, paranoia, delirium, hetsättning ¹ hyperfagi ¹	mani	
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens, yrsel, dyskinesi	huvudvärk	plötsligt insomnande, amnesi, hyperkinesi, synkope		
Ögon		synförsämring inklusive diplopi, dimsyn, nedsatt synskärpa			
Hjärtat			hjärtsvikt ¹		
Blodkärl		hypotension			

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné, hicka		
Magtarmkanalen	illamående	förstoppning, kräkningar			
Hud och subkutan vävnad			överkänslighet, pruritus, hudutslag		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				spontan erektion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		trötthet, perifert ödem			utsättnings-syndrom efter behandling med dopaminagonist, omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta
Undersökningar och provtagningar		viktminskning inklusive minskad aptit	viktökning		

¹Denna biverkan har observerats efter marknadsföringen. Med 95 % säkerhet är frekvenskategorin inte högre än mindre vanlig, men kan vara lägre. En exakt frekvensuppskattning är inte möjlig eftersom biverkan inte förekom i en klinisk prövningsdatabas med 2762 patienter med Parkinsons sjukdom som behandlades med pramipexol.

Annan indikation, de vanligaste biverkningarna

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

Tabell 2: Annan indikation

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 ¹		
Endokrina systemet			inadekvat sekretion av		

			antidiuretiskt hormon ¹		
Psykiatriska tillstånd		insomni, onormala drömmar	rastlöshet, förvirring, hallucinationer, störningar av libido, vanföreställningar ¹ , hyperfagi ¹ , paranoia ¹ , mani ¹ , delirium ¹ , beteendesyntom på störd impulskontroll och tvångsmässigt beteende ¹ (t.ex. tvångsmässigt köpbeteende, patologiskt spelberoende, hypersexualitet, hetsätning)		
Centrala och perifera nervsystemet	augmentatio n av symtom	huvudvärk, yrsel, insomni	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		

Reproduktions- organ och bröstkörtel				spontan erektion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället		trötthet	perifert ödem		utsättnings- syndrom efter behandling med dopaminagonist , omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta
Undersökningar och provtagningar		viktminskning inklusive minskad aptit	viktökning		

¹Denna biverkan har observerats efter marknadsföringen. Med 95 % säkerhet är frekvenskategorin inte högre än mindre vanlig, men kan vara lägre. En exakt frekvensuppskattning är inte möjlig eftersom biverkan inte förekom i en klinisk prövningsdatabas med 1395 patienter med annan indikation som behandlades med pramipexol.

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 impulskontroll

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 Derinik. (Se avsnitt 4.4).

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

Utsättningssymtom efter behandling med dopaminagonist

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

Hjärtsvikt

I kliniska studier och efter marknadsföring har hjärtsvikt rapporterats hos patienter med pramipexol. I en farmakoepidemiologisk studie var pramipexolanvändning associerad med en ökad risk för hjärtsvikt jämfört med icke-användning av pramipexol (observerat riskkvot 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosing

Det finns ingen klinisk erfarenhet av kraftig överdosing. De förväntade biverkningarna är sådana som är relaterade till den farmakodynamiska profilen av en dopaminagonist; illamående, kräkningar, hyperkinesi, hallucinationer, agitation och hypotension. Det finns ingen etablerad antidot vid överdosing av en dopamin-agonist. Om det finns tecken på CNS-stimulering bör ett neuroleptikum användas. Behandling av överdosing 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, där pramipexol depottabletter titrerades snabbare (var 3:e dag) än rekommenderat upp till 3,15 mg pramipexol-bas (4,5 mg av saltet) per dag, observerades en ökning av blodtryck och hjärtfrekvens. Sådan effekt observerades inte i studier med patienter.

Klinisk effekt och säkerhet vid Parkinsons sjukdom

Hos patienter leder pramipexol till symtomförbättring vid idiopatisk Parkinsons sjukdom. Placebo-kontrollerade kliniska studier inkluderade ca 1 800 patienter i Hoehn och Yahr stadium I-V som behandlades med pramipexol. Ungefär 1 000 av dessa patienter hade framskriden sjukdom med motoriska

störningar och behandlades även med levodopa.

I kontrollerade kliniska studier kvarstod den kliniska effekten av pramipexol under ca 6 månader vid tidig och sen Parkinsons sjukdom. I öppna fortsättningsstudier under mer än 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 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 sett högre i pramipexolgruppen. Vid underhållsbehandling sågs dock inte någon signifikant skillnad. Dessa uppgifter bör beaktas vid påbörjande av pramipexolbehandling hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för pramipexol för alla grupper av den pediatrika populationen vid 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. Absorptionshastigheten minskar vid samtidigt födointag, men den totala absorptionsgraden påverkas inte. Pramipexol uppvisar linjär kinetik och liten interindividuell variation i plasmakoncentrationen.

Distribution

Hos människa är proteinbindningen av pramipexol mycket låg (< 20 %) och distributionsvolymen stor (400 l). Hos råttan 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

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

Minskat diastoliskt och systoliskt blodtryck samt puls noterades hos minigris och en tendens till hypotensiv effekt förekom hos apa.

Den potentiella effekten av pramipexol på reproduktionen har undersökts hos råttor och kanin. Pramipexol hade inga teratogena effekter vid studier på råttor och kanin. Hos råttor 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 fördröjning i sexuell utveckling (dvs. separation av förhuden och öppning av vagina) observerades hos råttor. Relevansen för människa är okänd.

Pramipexol har ingen genotoxisk effekt. I karcinogenstudier har hanrättor 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 albinorättor. Detta förekom inte hos pigmenterade rättor, 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

Stärkelse, pregelatiniserad (stärkelse majs 1500)
Mannitol
Cellulosa, mikrokristallin
Povidon (27,0-32,4)
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PA/ALU/PVC-Aluminium): 10 tabletter i aluminium-blister-kartor
Kartongerna innehållande 3 eller 10 blisterkartor (30 eller 100 tabletter)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
IS-220 Hafnarfjordur
Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,18 mg: 26446
0,35 mg: 26447
0,7 mg: 26448

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2009-05-08 / 2014-03-11

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-17