

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pramipexol Aurobindo 0,088 mg tabletter
Pramipexol Aurobindo 0,18 mg tabletter
Pramipexol Aurobindo 0,35 mg tabletter
Pramipexol Aurobindo 0,7 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 0,125 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,088 mg pramipexol.
Varje tablett innehåller 0,25 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,18 mg pramipexol.
Varje tablett innehåller 0,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,35 mg pramipexol.
Varje tablett innehåller 1,0 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,7 mg pramipexol.

Observera:

Pramipexoldoser i publicerad litteratur hänför sig till saltet.

Doseringen anges därför både som pramipexolbas och som pramipexolsalt (inom parentes).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

Pramipexol Aurobindo 0,088 mg tabletter:

Vita till benvita, runda (5,5 mm i diameter), platta, odragerade tabletter med fasade kanter, märkta med 'Y' på ena sidan och '41' på den andra sidan.

Pramipexol Aurobindo 0,18 mg tabletter:

Vita till benvita, ovala, bikonkava, odragerade tabletter med fasade kanter, märkta med 'Y' och '42' på var sida om en brytskåra på ena sidan och med endast brytskåra på den andra sidan. Storleken är 6,5 mm x 4,5 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Pramipexol Aurobindo 0,35 mg tabletter:

Vita till benvita, ovala, bikonkava, odragerade tabletter med fasade kanter, märkta med 'Y' och '43' på var sida om en brytskåra på ena sidan och med endast brytskåra på den andra sidan. Storleken är 8,2 mm x 5,8 mm.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Pramipexol Aurobindo 0,7 mg tabletter:

Vita till benvita, runda (9,3 mm i diameter), platta, odragerade tabletter med fasade kanter, märkta med 'Y' och '45' på var sida om en brytskåra på ena sidan och med endast brytskåra på den andra sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pramipexol Aurobindo är avsett för vuxna som symtomatisk behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom, enbart (utan levodopa) eller i kombination med levodopa, dvs. under hela sjukdomsförloppet fram till sena stadier när effekten av levodopa avtar eller blir ojämn och fluktuationer i den terapeutiska effekten uppträder (dosglapp eller "on off"-fenomen).

Pramipexol Aurobindo är avsett för vuxna som symtomatisk behandling av måttligt till svårt idiopatiskt restless legs syndrom i doser upp till 0,54 mg bas (0,75 mg salt) (se avsnitt 4.2).

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. Förutsatt att patienten inte får intolerabla biverkningar, bör dosen titreras för att uppnå maximal, terapeutisk effekt.

Schema för dosökning med Pramipexol Aurobindo				
Vecka	Dos (mg bas)	Total dygnsdos (mg bas)	Dos (mg salt)	Total dygnsdos (mg salt)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Om ytterligare dosökning är nödvändig ska 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 incidensen av somnolens ökar vid doser högre än 1,1 mg bas (1,5 mg salt) per dag (se avsnitt 4.8).

Underhållsbehandling

Den individuella dosen pramipexol bör vara 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 av värde när en reduktion av levodopadosen eftersträvas. Dosen av levodopa bör reduceras vid behandling med Pramipexol Aurobindo, både under dosökningsfasen och vid 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 utsättningsyndrom efter behandling med dopaminagonist. Pramipexoldosen reduceras stegvis med 0,54 mg bas (0,75 mg salt) per dag tills dagsdosen sänkts till 0,54 mg bas (0,75 mg salt). Därefter ska dosen reduceras med 0,264 mg bas (0,375 mg salt) per dag (se avsnitt 4.4).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist kan fortfarande uppstå under nedtrappning och en tillfällig ökning av dosen kan bli nödvändig innan nedtrappningen återupptas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

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

Vid behandling av patienter med kreatininclearance över 50 ml/min, behöver varken dygnsdosen eller doseringsfrekvensen minskas.

Vid behandling av patienter med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min bör Pramipexol Aurobindo ges i två dagliga doser, initialt 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 Aurobindo 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 Aurobindo reduceras med samma procenttal som försämringen i kreatininclearance, dvs. om kreatininclearance försämras med 30 % ska dygnsdosen Pramipexol Aurobindo 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 minskas, eftersom 90 % av det absorberade aktiva ämnet utsöndras via njurarna. Inverkan av nedsatt leverfunktion på kinetiken av pramipexol har dock inte undersökts.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för pramipexol för barn under 18 år har inte fastställts. Det finns ingen relevant användning av pramipexol för en pediatrisk population vid indikationen Parkinsons sjukdom.

Restless legs syndrom

Den rekommenderade startdosen av Pramipexol Aurobindo är 0,088 mg bas (motsvarar 0,125 mg salt) en gång dagligen 2-3 timmar före sänggående. För patienter med behov av ytterligare symtomatisk lindring, kan dosen ökas var 4:e till 7:e dag, till maximalt 0,54 mg bas (0,75 mg salt) per dag (visas i tabellen nedan). Lägsta effektiva dos ska användas (se avsnitt 4.4 *Augmentation av restless legs-syndrom*).

Dosschema, Pramipexol Aurobindo		
Titreringssteg	En gång per dag Kvällsdosering (mg bas)	En gång per dag Kvällsdosering (mg salt)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* vid behov		

Patientens effekt av behandlingen utvärderas efter 3 månaders behandling och behovet av fortsatt behandling bör omprövas. Om behandlingen avbryts under mer än några dagar skall den återinsättas genom dositering enligt doseringsschemat ovan.

Utsättning av behandling

Eftersom dygnsdosen vid behandling av restless legs inte överstiger 0,54 mg bas (0,75 mg salt) kan Pramipexol Aurobindo sättas ut utan nedtrappning av dosen. I en 26-veckors placebokontrollerad studie observerades "rebound" av restless legs-symtom (försämring av symtom jämfört med baseline) hos 10% av patienterna (14 av 135) efter abrupt utsättning av behandlingen. Denna effekt var likartad för alla doser.

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen av pramipexol är beroende av njurfunktionen. Hos patienter med kreatininclearance över 20 ml/min behöver dygnsdosen inte reduceras.

Användning av pramipexol hos patienter som behandlas med hemodialys eller patienter med svår njurfunktionsnedsättning har inte undersökts.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inget behov av dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom 90 % av den absorberade aktiva substansen utsöndras genom njurarna.

Pediatrisk population

Pramipexol Aurobindo rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av brist på data avseende säkerhet och effekt.

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 biverkning 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 pleurototonus (Pisa-syndrom) har ibland rapporterats för patienter med Parkinsons sjukdom efter behandlingsstart eller stegvis dosökning av pramipexol. Även om dystoni kan vara ett symtom på Parkinsons sjukdom har symtomen hos dessa patienter förbättrats efter dossänkning eller utsättande av pramipexol. Om dystoni inträffar bör den dopaminerga behandlingsregimen ses över och justering av pramipexoldosen övervägas.

Episoder av plötsligt insomnande och somnolens

Pramipexol har associerats med somnolens och episoder av plötsligt insomnande, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsligt insomnande under vardagsaktiviteter, i vissa fall utan att patienten är medveten om det eller förvarnats, har rapporterats i mindre vanliga fall. Patienterna 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 följas upp avseende utvecklandet av störd impuls kontroll. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på att symtom på störd impuls kontroll inklusive patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive pramipexol. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om sådana symtom utvecklas.

Mani och delirium

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

Patienter med psykotiska tillstånd

Patienter med psykotiska tillstånd bör endast behandlas med dopaminagonister om den terapeutiska nyttan överväger risken. Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol 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 kontrolleras, särskilt i början av behandlingen.

Malignt neuroleptikasyndrom

Symtom som antyder malignt neuroleptikasyndrom har rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling (se avsnitt 4.2).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

DAWS har rapporterats med dopaminagonister, däribland pramipexol (se avsnitt 4.8). För att avsluta behandling av patienter med Parkinsons sjukdom ska pramipexol sättas ut gradvis (se avsnitt 4.2). Begränsade data tyder på att patienter med störd impuls kontroll och de som får hög dygnsdos och/eller höga kumulativa doser av dopaminagonister kan löpa högre risk att utveckla DAWS. Utsättningssymtom kan omfatta apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta och svarar inte på levodopa. Innan pramipexol trappas ned och sätts ut ska patienterna informeras om eventuella utsättningssymtom. Patienterna ska övervakas noga under nedtrappning och utsättning. Vid svåra och/eller ihållande utsättningssymtom kan tillfällig återinsättning av pramipexol vid den lägsta effektiva dosen övervägas.

Augmentation av restless legs-syndrom

Behandling av restless legs med pramipexol kan leda till augmentation. Augmentation innebär att symtomen börjar tidigare under kvällen (eller till och med under eftermiddagen), att symtomen förstärks och en spridning av symtomen 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 4.2 och 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.

Substanser som hämmar aktiv renal elimination

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

Kombination med levodopa

När Pramipexol Aurobindo ges tillsammans med levodopa rekommenderas minskning av dosen levodopa. Dosen av övriga Parkinsonläkemedel ska hållas oförändrad när dosen Pramipexol Aurobindo 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 Aurobindo ska endast användas under graviditet om det 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 ska Pramipexol Aurobindo inte användas under amning. Om behandlingen anses nödvändig, ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Inga studier avseende effekten på fertilitet hos människa har utförts. I djurstudier påverkade pramipexol östrogencykeln och reducerade fertiliteten hos honor, vilket kan förväntas av dopaminagonister. Dock indikerade dessa studier inte någon direkt eller indirekt skadlig effekt på manlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pramipexol Aurobindo kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Hallucinationer och somnolens kan förekomma.

Patienter som behandlas med Pramipexol Aurobindo 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 1923 patienter behandlade med pramipexol och 1354 patienter med placebo, rapporterades biverkningar ofta i båda grupperna. 63 % av patienterna i pramipexol-gruppen och 52 % i placebo-gruppen rapporterade minst en biverkning.

De flesta biverkningarna 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			pneumoni		
Endokrina systemet			inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹		
Psykiatriska tillstånd		insomni hallucinationer onormala drömmar förvirring beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende	tvångsmässigt köpbeteende patologiskt spelberoende rastlöshet hypersexualitet vanföreställningar störningar av libido paranoia delirium hetsätning ¹ hyperfagi ¹	mani	

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens yrsel dyskinesi	huvudvärk	plötsligt insomnande amnesi hyperkinesi synkope		
Ögon		synförsämring inklusive diplopi, dimsyn och nedsatt synskärpa			
Hjärtat			hjärtsvikt ¹		
Blodkär		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		viktminskning inklusive minskad aptit	viktökning		

¹ En biverkning som observerats efter att produkten kommit ut på marknaden. Med 95 % säkerhet är frekvensen inte högre än mindre vanliga, men den kan vara lägre. En exakt frekvensuppskattning är inte möjlig eftersom biverkningen inte förekom i den kliniska databasen där 2762 patienter med Parkinsons sjukdom som behandlades med pramipexol ingick.

Restless legs syndrom, de vanligaste biverkningarna

De vanligaste biverkningarna (≥ 5 %) som rapporterades hos patienter med restless legs vid behandling med pramipexol var illamående, huvudvärk, yrsel och trötthet. Illamående och trötthet förekom oftare hos kvinnliga patienter som behandlades med pramipexol (20,8 % respektive 10,5 %) jämfört med manliga (6,7 % respektive 7,3 %).

Tabell 2: Restless legs syndrom

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 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 van-föreställningar ¹ hyperfagi ¹ paranoia ¹ mani ¹ delirium ¹ beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende ¹ (t.ex. tvångsmässigt köpbeteende, patologiskt spelberoende, hypersexualitet, hetsätning)		
Centrala och perifera nervsystemet	augmentation av restless legs-syndrom	huvudvärk yrsel somnolens	plötsligt insomnande synkope dyskinesi amnesi ¹ hyperkinesi ¹		
Ögon			synförsämring inklusive nedsatt synskärpa, diplopi och dimsyn		
Hjärtat			hjärtsvikt ¹		
Blodkärlet			hypotension		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné hicka		
Magtarmkanalen	illamående	förstoppning kräkningar			
Hud och subkutan vävnad			överkänslighet pruritus hudutslag		

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

¹ En biverkning som observerats efter att produkten kommit ut på marknaden. Med 95 % säkerhet är frekvensen inte högre än mindre vanliga, men den kan vara lägre. En exakt frekvensuppskattning är inte möjlig eftersom biverkningen inte förekom i den kliniska databasen i vilken 1 395 patienter med Restless legs syndrom som behandlades med pramipexol ingick.

Beskrivning av valda biverkningar

Somnolens

Pramipexol är vanligen associerat med somnolens och har även associerats med en mindre vanlig biverkning, 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 köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive pramipexol (se avsnitt 4.4).

I en retrospektiv tvärsnittsundersökning (cross sectional) och fall-kontroll-studie med 3090 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. Symtomen som observerats inkluderar spelberoende, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning, och tvångsmässigt sexuellt beteende (hypersexualitet). Tänkbara oberoende riskfaktorer för störningar i impulskontrollen omfattade 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 från observationer efter produktens inträde på marknaden, har hjärtsvikt rapporterats hos patienter med pramipexol. I en farmakoepidemiologisk studie associerades pramipexol med en ökad risk för hjärtsvikt jämfört med icke-användning av pramipexol (observerat risk ratio 1,86; 95 % konfidensintervall, 1,21-2,85).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av kraftig överdosering. De förväntade biverkningarna borde vara relaterade till den farmakodynamiska profilen av en dopaminagonist; illamående, kräkningar, hyperkinesi, hallucinationer, agitation och hypotension. Det finns ingen etablerad antidot vid överdosering av en dopamin-agonist. Om det finns tecken på CNS-stimulering bör ett neuroleptikum användas. Behandling av överdosering kan kräva allmänna stödåtgärder samt ventrikeltömning, intravenös vätsketillförsel, administrering av aktivt kol och EKG-övervakning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, dopaminagonister, ATC-kod N04BC05

Verkningsmekanism

Pramipexol är en dopamin-agonist och binds med hög selektivitet och hög specificitet till dopamin-D₂-subfamiljens receptorer och har framförallt affinitet till D₃-receptorer; substansen är en fullständig agonist.

Pramipexol förbättrar motoriken hos Parkinson-patienter genom stimulering av dopaminreceptorer i striatum. Djurstudier har visat att pramipexol hämmar syntes, frisättning och omsättning av dopamin.

Verkningsmekanismen för pramipexol vid behandling av restless legs är okänd. Neurofarmakologiska data tyder på att det dopaminerga systemet primärt är involverat.

Farmakodynamisk effekt

Hos frivilliga försökspersoner fann man en dosberoende minskning av prolaktin. I en klinisk studie med friska frivilliga försökspersoner där pramipexol depottabletter titrerades snabbare (var tredje dag) än rekommenderat upp till 3,15 mg pramipexolbas (4,5 mg salt) per dag, observerades en ökning av blodtryck och hjärtfrekvens. Sådana effekter observerades inte i studier med patienter.

Klinisk effekt och säkerhet vid Parkinsons sjukdom

Hos patienter leder pramipexol till symtomförbättring vid idiopatisk Parkinsons sjukdom. Placebo-kontrollerade kliniska studier inkluderade ca 1800 patienter i Hoehn och Yahr stadium I-V som behandlades med pramipexol. Ungefär 1000 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 för Parkinsons sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Klinisk effekt och säkerhet vid restless legs syndrom

Effekten av pramipexol utvärderades i fyra placebo-kontrollerade kliniska studier med ca 1 000 patienter med måttlig till mycket svår idiopatisk restless legs.

De primära effektparametrarna var genomsnittlig förändring från utgångsvärdet på Restless Legs Syndrome Rating Scale (IRLS) och Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). För båda dessa primära effektmått observerades en statistiskt signifikant skillnad för pramipexoldoserna 0,25 mg, 0,5 mg och 0,75 mg pramipexolsalt jämfört med placebo. Efter 12 veckors behandling förbättrades IRLS från utgångsvärdet 23,5 till 14,1 poäng med placebo och från 23,4 till 9,4 poäng med pramipexol (sammantaget för samtliga studerade doser). Den justerade genomsnittliga skillnaden var - 4,3 poäng (95 % konfidensintervall - 6,4; - 2,1 poäng, $p < 0,0001$). CGI-I-svaret (förbättring, mycket god förbättring) var 51,2 % jämfört med 72,0 % för placebo respektive pramipexol (20 % skillnad, 95 % konfidensintervall: 8,1 %; 31,8 %, $p < 0,0005$). Effekt observerades efter första veckans behandling med 0,088 mg bas (0,125 mg salt) per dag.

I placebo-kontrollerade polysomnografi-studier under 3 veckor såg man att pramipexol signifikant reducerade antalet periodiska benrörelser under tiden i sängen.

Effekt under längre tid utvärderades i en placebokontrollerad klinisk prövning. Efter 26 veckors behandling noterades en justerad genomsnittlig sänkning av IRLS totalpoäng på 13,7 för pramipexolgruppen respektive 11,1 poäng för placebogruppen, med ett statistiskt signifikant ($p = 0,008$) medelvärde för skillnaden mellan behandlingarna på - 2,6 poäng. CGI-I responsandel (mycket bättre, väldigt mycket bättre) var 50,3 % (80/159) för placebo och 68,5 % (111/162) för pramipexol ($p = 0,001$), motsvarande ett NNT (number needed to treat) på 6 patienter (95 % konfidensintervall: 3,5, 13,4).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för pramipexol för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för restless legs (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

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 råtta fann man hög koncentration i hjärnvävnad (ungefär 8 gånger högre än i plasma).

Metabolism

Pramipexol metaboliseras endast i liten utsträckning hos människa.

Eliminering

Renal utsöndring av oförändrat pramipexol är den viktigaste utsöndringsvägen. Ungefär 90 % av en ¹⁴C-märkt dos utsöndras genom njurarna, medan mindre än 2 % återfinns i faeces. Totalt clearance av pramipexol är ca 500 ml/min, renalt clearance ca 400 ml/min. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) varierar från 8 timmar hos yngre till 12 timmar hos äldre.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 råtta och kanin. Pramipexol hade inga teratogena effekter vid studier på råtta och kanin. Hos råtta förekom embryotoxiska effekter vid doser som var toxiska för honorna. På grund av urvalet av djurslag och de begränsade parametrar som studerats, har inverkan på graviditet och manlig fertilitet inte utretts fullständigt.

En försening i sexuell utveckling (dvs. preputial separation och vaginal öppning) observerades hos råttor. Relevansen för människa är okänd.

Pramipexol har ingen genotoxisk effekt. I karcinogenstudier har hanråttor utvecklat adenom och hyperplasi av Leydigceller, vilket förklaras av den prolaktinhämmande effekten av pramipexol. Detta fynd är inte kliniskt relevant för människa. I samma studie var pramipexol i doser på 2 mg/kg (salt) eller mer associerat med degeneration av retina hos albinoråttor. Detta förekom inte hos pigmenterade råttor, och inte heller i en karcinogenstudie under 2 år på albinomöss eller vid studier på andra djurslag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E 421)

Majsstärkelse

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Povidon K 30

Povidon K 90
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Pramipexol Aurobindo tabletter finns tillgängliga i Polyamid/Aluminium/PVC-aluminium blisterförpackning och HDPE-burkar med polypropenlock som innehåller bomull.

Förpackningsstorlekar

Förpackningsstorlekar: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 och 200 tabletter
HDPE-burk: 90, 100 och 1000 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront
Floriana FRN 1913
Malta

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 0,088 mg: 50751
MTnr 0,18 mg: 50752
MTnr 0,35 mg: 50753
MTnr 0,7 mg: 50754

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-06-26/2017-04-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-08-05