

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pramipexol STADA 0,18 mg tabletter

Pramipexol STADA 0,35 mg tabletter

Pramipexol STADA 0,7 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Pramipexol Stada 0,18 mg tabletter

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

Pramipexol Stada 0,35 mg tabletter

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

Pramipexol Stada 0,7 mg tabletter

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

Observera:

Pramipexoldoser i publicerad litteratur hänför sig till saltet.

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett

Pramipexol Stada 0,18 mg tabletter

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

Pramipexol Stada 0,35 mg tabletter

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

Pramipexol Stada 0,7 mg tabletter

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Parkinsons sjukdom

Dygnsdosen administreras fördelad på tre lika doser.

Initial behandling:

Dosen ökas gradvis från en initialdos på 0,264 mg bas (0,375 mg salt) per dag, med dosökning var femte till var sjunde dag. Förutsatt att patienten inte får intolererbara biverkningar, bör dosen titreras för att uppnå maximal terapeutisk effekt.

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

* motsvarande ½ tablett Pramipexol Stada 0,18 mg tre gånger dagligen.

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

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

Underhållsbehandling

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

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

Utsättning av behandlingen

Abrupt utsättning av dopaminerg behandling kan leda till uppkomst av malignt neuroleptikasyndrom eller utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist. Pramipexoldosen reduceras stegvis med 0,54 mg bas (0,75 mg salt) per dag tills dagsdosen sänkts till 0,54 mg bas (0,75 mg salt). Därefter ska dosen reduceras med 0,264 mg bas (0,375 mg salt) per dag (se avsnitt 4.4). Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist kan fortfarande uppstå under nedtrappning och en tillfällig ökning av dosen kan bli nödvändig innan nedtrappningen återupptas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrik population

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

Tourettes syndrom

Pediatrik population

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

Administreringsätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

När Pramipexol Stada förskrivs till en patient med Parkinsons sjukdom och nedsatt njurfunktion föreslås en reducerad dos enligt avsnitt 4.2.

Hallucinationer

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

Dyskinesi

Vid framskriden Parkinsons sjukdom i kombinationsbehandling med levodopa kan dyskinesi förekomma vid den initiala titreringen av pramipexol. Om de förekommer ska dosen av levodopa reduceras.

Dystoni

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

Episoder av plötsligt insomnande och somnolens

Pramipexol har associerats med somnolens och episoder av plötsligt insomnande, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsligt insomnande under vardagsaktiviteter, i vissa fall utan att patienten är medveten om det eller förvarnats, har rapporterats i mindre vanliga fall. Patienterna måste

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

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet kontrolleras för utveckling av störd impuls kontroll. Patienter och dess vårdare ska uppmärksammas på att beteendemässiga symtom som tyder på störd impuls kontroll såsom patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt spenderande av pengar och tvångsmässigt köpbeteende, hetsättning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister såsom pramipexol.

Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om patienten utvecklar dessa symtom.

Mani och delirium

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

Patienter med psykotiska tillstånd

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

Oftalmologiska undersökningar

Oftalmologiska undersökningar bör genomföras regelbundet, eller om synstörningar uppträder.

Svår kardiovaskulär sjukdom

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

Malignt neuroleptikasyndrom

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

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

DAWS har rapporterats med dopaminagonister, däribland pramipexol (se avsnitt 4.8). För att avsluta behandling av patienter med Parkinsons sjukdom ska pramipexol sättas ut gradvis (se avsnitt 4.2).

Begränsade data tyder på att patienter med störd impuls kontroll och de som får hög dygnsdos och/eller höga kumulativa doser av dopaminagonister kan löpa högre risk att utveckla DAWS..

Utsättningssymtom kan omfatta apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta och svarar inte på levodopa. Innan pramipexol trappas ned och sätts ut ska patienterna informeras om eventuella utsättningssymtom. Patienterna ska övervakas noga under nedtrappning och utsättning.. Vid svåra och/eller ihållande utsättningssymtom kan tillfällig återinsättning av pramipexol vid den lägsta effektiva dosen övervägas.

Augmentation (förstärkning av symtomen)

Rapporter i litteraturen tyder på att behandling vid andra indikationer med dopaminerga läkemedel kan leda till augmentation. Augmentation innebär att symtomen börjar tidigare under kvällen (eller till och med under eftermiddagen), en ökning av symtomen och en spridning av symtomen även till andra extremiteter. Augmentation har specifikt undersökts i en kontrollerad klinisk studie under 26 veckor. Augmentation observerades hos 11,8 % av patienterna i pramipexol-gruppen (N = 152) och 9,4 % av patienterna i placebo-gruppen (N = 149). Kaplan-Meier-analys av tid till augmentation visade ingen signifikant skillnad mellan pramipexol och placebo-grupperna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Plasmaproteinbindning

Pramipexol binds till plasmaproteiner i en mycket liten utsträckning (<20%), och graden av metabolism är låg hos människa. Interaktioner med andra läkemedel som påverkar proteinbindningen eller elimineras via metabolism är därför inte trolig. Antikolinergika elimineras huvudsakligen genom metabolism, vilket gör att möjligheten till interaktioner är begränsad, interaktioner med antikolinergika har dock inte studerats. Det finns inga farmakokinetiska interaktioner med selegilin och levodopa.

Substanser som hämmar aktiv renal elimination

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

Kombination med levodopa

När Pramipexol Stada ges tillsammans med levodopa rekommenderas minskning av dosen levodopa och dosen av andra Parkinsonläkemedel ska hållas oförändrad när dosen Pramipexol Stada ökas.

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

Antipsykotiska läkemedel

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol ska undvikas (se avsnitt 4.4) t.ex. om antagonistiska effekter kan förväntas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Effekten på graviditet och amning har inte undersökts hos människa. Pramipexol hade inga teratogena effekter i studier på råtta och kanin, men hos råtta förekom embryotoxiska effekter vid doser som var toxiska för honorna (se avsnitt 5.3).

Pramipexol Stada bör inte användas under graviditet utom när det är nödvändigt, dvs. om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Eftersom pramipexolbehandling hämmar sekretionen av prolaktin hos människa kan en hämning av mjölksekretionen förväntas. Utsöndringen av pramipexol i bröstmjolk har inte studerats hos kvinnor. Hos råtta var koncentrationen av aktivt ämne högre i bröstmjolk än i plasma. I avsaknad av humandata bör Pramipexol Stada inte användas av ammande kvinnor. Om behandlingen anses nödvändig, bör amningen avbrytas.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Pramipexol Stada kan starkt påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Hallucinationer och somnolens kan förekomma.

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

4.8 Biverkningar

Baserat på en analys av poolade placebo-kontrollerade studier, som omfattade totalt 1 923 patienter behandlade med pramipexol och 1 354 patienter med placebo, rapporterades biverkningar ofta i båda grupperna. 63 % av patienterna i pramipexol-gruppen och 52 % i placebogruppen rapporterade minst en biverkan.

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

Inom varje organsystem listas biverkningarna efter frekvensrubriker (antal patienter som förväntas få biverkningen), följande kategorier används: mycket vanliga ($>1/10$); vanliga ($>1/100$, $<1/10$); mindre vanliga ($>1/1\ 000$, $<1/100$); sällsynta ($>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$); mycket sällsynta ($<1/10\ 000$, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Parkinsons sjukdom, de vanligaste biverkningarna

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

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

Tabell 1: Parkinsons sjukdom

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	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
<i>Infektioner och infestationer</i>			Pneumoni		
<i>Endokrina systemet</i>			Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹ .		
<i>Psykiska störningar</i>		Insomni, hallucinationer, onormala drömmar, förvirring, beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende.	Tvångsmässigt köpbeteende, patologiskt spelberoende, rastlöshet, hypersexualitet, vanföreställningar, störningar av libido, paranoia, delirium, hetsätning ¹ , hyperfagi ¹ .	Mani	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Somnolens, yrsel, dyskinesi.	Huvudvärk	Plötsligt insomnande, amnesi, hyperkinesi,		

			synkope.		
Ögon		Synförsämring inklusive diplopi, dimsyn och nedsatt synskärpa.			
Hjärtat			Hjärtsvikt ¹ .		
Blodkärl		Hypotension			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné, hicka.		
Magtarmkanalen	Illamående.	Förstoppning, kräkningar.			
Hud och subkutan vävnad			Överkänslighet, pruritus, hudutslag.		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, perifert ödem.			Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta
Undersökningar		Viktminskning inklusive minskad aptit.	Viktökning.		

¹ En biverkan som observerats efter att produkten kommit ut på marknaden. Med 95 % säkerhet är frekvensen inte högre än för mindre vanliga, men den kan vara lägre. En exakt frekvensuppskattning är inte möjlig eftersom biverkan inte förekom i den kliniska databasen där 2 762 patienter med Parkinsons sjukdom som behandlades med pramipexol ingick.

Andra indikationer, de vanligaste biverkningarna

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

Tabell 2: Andra indikationer

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Pneumoni ¹	
Endokrina systemet			Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹ .	
Psykiska störningar		Insomni, onormala drömmar.	Rastlöshet, förvirring, hallucinationer, störningar av libido, vanföreställningar ¹ , hyperfagi ¹ , paranoia ¹ , mani ¹ , delirium ¹ , beteendemässiga symtom på	

			störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende ¹ (t.ex. tvångsmässigt köpbeteende, patologiskt spelberoende, hypersexualitet, hetsätning).	
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Huvudvärk, yrsel, somnolens.	Plötsligt insomnande, synkope, dyskinesi, amnesi ¹ , hyperkinesi ¹ .	
<i>Ögon</i>			Synförsämring inklusive nedsatt synskärpa, diplopi, dimsyn.	
<i>Hjärtat</i>			Hjärtsvikt ¹ .	
<i>Blodkärl</i>			Hypotension	
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			Dyspné, hicka.	
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående.	Förstoppning, kräkningar.		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>			Överkänslighet, pruritus, hudutslag.	
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>		Trötthet.	Perifert ödem.	Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta.
<i>Undersökningar</i>			Viktminskning inklusive minskad aptit, viktökning.	

¹ En biverkan som observerats efter att produkten kommit ut på marknaden. Med 95 % säkerhet är frekvensen inte högre än för mindre vanliga, men den kan vara lägre. En exakt frekvensuppskattning är inte möjlig eftersom biverkan inte förekom i den kliniska databasen där 1395 patienter med Restless legs syndrom som behandlades med pramipexol ingick.

Beskrivning av valda biverkningar

Somnolens

Pramipexol är vanligen associerat med somnolens och har även associerats med en mindre vanlig biverkan, överdriven somnolens under dagtid och episoder av plötsligt insomnande (se även avsnitt 4.4).

Störningar av libido

Pramipexol kan i mindre vanliga fall ha samband med störningar av libido (ökning eller minskning).

Störd impuls kontroll

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

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

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 till (se detaljer nedan):

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

Det finns ingen etablerad antidot vid överdosering med en dopamin-agonist. Om det finns tecken på CNS-stimulering bör ett neuroleptikum användas. Behandling av överdosering kan kräva allmänna stödåtgärder samt ventrikeltömning, intravenös vätsketillförsel, administrering av aktivt kol och EKG-övervakning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Pramipexol är en dopamin-agonist och binds med hög selektivitet och hög specificitet till dopamin- D_2 -subfamiljens receptorer och har framförallt affinitet till D_3 -receptorer; substansen är en fullständig agonist.

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet vid Parkinsons sjukdom

Hos patienter leder behandling med pramipexol till symtomförbättring vid idiopatisk Parkinsons sjukdom. Placebokontrollerade kliniska studier inkluderade ca 1 800 patienter i Hoehn och Yahr stadium I-V behandlade med pramipexol. Ungefär 1 000 av dessa patienter hade sen sjukdom med motoriska störningar och behandlades även med levodopa.

I tidig och sen Parkinsons sjukdom bibehölls effekten av pramipexol i kontrollerade kliniska prövningar i cirka 6 månader. I öppna fortsättningsstudier som varade mer än 3 år var det inga tecken på avtagande effekt.

I en kontrollerad dubbelblind studie som pågick i 2 år, ledde initial behandling med pramipexol till signifikant fördröjning av rörelsekomplikationer och deras frekvens minskade jämfört med initial behandling med levodopa. Denna försening av rörelsekomplikationer med pramipexol ska vägas mot en större förbättring av rörelseförmågan med levodopa (mätt som genomsnittlig förändring av UPDRS-värdet). Den totala incidensen av hallucinationer och somnolens under upptitreringsfasen var generellt större i pramipexolgruppen. Vid underhållsbehandling sågs dock inte någon signifikant skillnad. Dessa uppgifter bör beaktas vid påbörjande av pramipexolbehandling hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har givit anstånd från skyldigheten att redovisa resultat från studier av pramipexol i alla pediatrika undergrupper vid Parkinsons sjukdom (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Klinisk effekt och säkerhet vid Tourettes syndrom

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pramipexol absorberas snabbt och fullständigt efter oral tillförsel. Den absoluta biotillgängligheten är mer än 90 % och den maximala plasmakoncentrationen uppträder efter 1-3 timmar. Samtidig administrering med föda minskade inte absorptionsgraden av pramipexol men absorptionshastigheten minskades. Pramipexol uppvisar linjär kinetik och en liten inter-individuell 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

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

Minskningar i diastoliskt och systoliskt blodtryck och puls noterades hos minigris, och en tendens till hypotensiv effekt förekom hos apa.

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

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

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Pramipexol Stada 0,18 mg tabletter

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

Pramipexol Stada 0,35 mg tabletter

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

Pramipexol Stada 0,7 mg tabletter

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,18 mg: 26198

0,35 mg: 26199

0,7 mg: 26200

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2009-02-20

Datum för den senaste förnyelsen: 2013-12-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-07-14