

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Pramipexole Sandoz 0,26 mg depottabletter
Pramipexole Sandoz 0,52 mg depottabletter
Pramipexole Sandoz 1,05 mg depottabletter
Pramipexole Sandoz 1,57 mg depottabletter
Pramipexole Sandoz 2,1 mg depottabletter
Pramipexole Sandoz 2,62 mg depottabletter
Pramipexole Sandoz 3,15 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 0,375 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,26 mg pramipexol.

Varje depottablett innehåller 0,75 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,52 mg pramipexol.

Varje depottablett innehåller 1,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 1,05 mg pramipexol.

Varje depottablett innehåller 2,25 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 1,57 mg pramipexol.

Varje depottablett innehåller 3 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 2,1 mg pramipexol.

Varje depottablett innehåller 3,75 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 2,62 mg pramipexol.

Varje depottablett innehåller 4,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 3,15 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

Depottablett.

Pramipexole Sandoz 0.26 mg depottabletter: Tabletterna på 9 mm är vita eller nästan vita, cylindriska, släta, med fasade kanter och märkta med 026 på ena sidan.

Pramipexole Sandoz 0.52 mg depottabletter: Tabletterna på 10 mm är vita eller nästan vita, cylindriska, bikonvexa och märkta med 052 på ena sidan.

Pramipexole Sandoz 1,05 mg depottabletter: Tabletterna på 10 mm är vita eller nästan vita, cylindriska, bikonvexa och märkta med 105 på ena sidan.

Pramipexole Sandoz 1.57 mg depottabletter: Tabletterna på 10 mm är vita eller nästan vita, cylindriska, bikonvexa och märkta med 157 på ena sidan.

Pramipexole Sandoz 2.1 mg depottabletter: Tabletterna på 10 mm är vita eller nästan vita, cylindriska, bikonvexa och märkta med 210 på ena sidan.

Pramipexole Sandoz 2.62 mg depottabletter: Tabletterna på 10 mm är vita eller nästan vita, cylindriska, bikonvexa och märkta med 262 på ena sidan.

Pramipexole Sandoz 3,15 mg depottabletter: Tabletterna på 11 mm är vita eller nästan vita, cylindriska, släta, med fasade kanter och märkta med 315 på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Pramipexole Sandoz 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

Pramipexole Sandoz depottabletter är en oral beredning av pramipexol som tas en gång dagligen.

Initial behandling

Dosen ökas gradvis från en initialdos på 0,26 mg bas (0,375 mg salt) per dag, med dosökning 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 Pramipexole Sandoz depottabletter		
Vecka	Dygnsdos (mg bas)	Dygnsdos (mg salt)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Om ytterligare dosökning är nödvändig ska dygnsdosen ökas med 0,52 mg bas (0,75 mg salt) en gång i veckan upp till den maximala dosen 3,15 mg bas (4,5 mg salt) per dag. Det bör dock noteras att incidensen av somnolens ökar vid doser högre än 1,05 mg bas (1,5 mg salt) per dag (se avsnitt 4.8).

Patienter som redan behandlas med pramipexol tabletter kan byta till Pramipexole Sandoz depottabletter från ena dagen till nästa, vid samma dygnsdos. Efter byte till Pramipexole Sandoz depottabletter kan dosen anpassas efter hur patienten svarar på behandlingen (se avsnitt 5.1).

Underhållsbehandling

Den individuella dosen för pramipexol bör vara mellan 0,26 mg bas (0,375 mg salt) och maximalt 3,15 mg bas (4,5 mg salt) per dag. Under dosökningsfasen i pivotala studier, observerades effekt med den initiala dosen på 1,05 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 1,05 mg bas (1,5 mg salt). Vid sena stadier av Parkinsons sjukdom kan doser av pramipexol som är högre än 1,05 mg bas (1,5 mg salt) per dag vara av värde när en reduktion av levodopadosen eftersträvas. Doseringen av levodopa bör reduceras vid behandling med pramipexol, både under dosökningsfasen och vid underhållsbehandling, baserat på den enskilda patientens reaktion (se avsnitt 4.5).

Glömd dos

När intag av en dos Pramipexole Sandoz depottabletter glöms bort, ska dosen tas inom 12 timmar efter ordinarie tidpunkt. Efter 12 timmar, ska den missade dosen utelämnas, och nästa dos tas nästa dag vid den ordinarie tidpunkten.

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 0,52 mg bas (0,75 mg salt) per dag tills dagsdosen sänkts till 0,52 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:

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

Hos patienter med kreatininclearance mellan 30 och 50 ml/min bör behandlingen initieras med 0,26 mg Pramipexole Sandoz depottabletter varannan dag. Försiktighet bör iaktas och noggrann bedömning av behandlingseffekt och tolerabilitet bör göras innan ökning till daglig dosering sker efter en vecka. Om ytterligare dosökning är nödvändig, bör dosen ökas med 0,26 mg pramipexolbas per vecka upp till maximala dosen 1,57 mg pramipexolbas (2,25 mg salt) per dag.

Behandling av patienter med kreatininclearance under 30 ml/min med pramipexol depottabletter rekommenderas inte eftersom data saknas för denna patientpopulation. Användning av pramipexol tabletter bör övervägas.

Om njurfunktionen försämras under underhållsbehandling, bör rekommendationerna ovan följas.

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 farmakokinetiken 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 Pramipexole Sandoz hos den pediatrika populationen vid indikationen Parkinsons sjukdom.

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas hela med vatten och får inte tuggas, delas eller krossas. Tabletterna kan tas med eller utan samtidigt födointag och bör tas varje dag vid ungefär samma tidpunkt.

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 dos pramipexol ökningsfasen 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 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.

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 Pramipexole Sandoz. 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 symptom 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 symptom 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 symptom utvecklas.

Patienter med psykotiska tillstånd

Patienter med psykotiska tillstånd bör endast behandlas med dopaminagonister om den potentiella 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.

Malignt neuroleptikasyndrom

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

Rester i avföring

Vissa patienter har rapporterat förekomst av rester i feces som kan likna intakta pramipexol-depottabletter. Om patienter rapporterar en sådan observation ska läkaren bedöma patientens behandlingssvar på nytt.

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.

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.

Kombination med levodopa

När pramipexol ges tillsammans med levodopa rekommenderas minskning av dosen levodopa och att 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 hos 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 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 bröstmjölk har inte studerats hos kvinnor. Hos råtta var koncentrationen av aktivt ämne högre i bröstmjölk än i plasma.

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

Pramipexole Sandoz kan ha 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 plötsliga episoder av 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 placebokontrollerade studier, som omfattade totalt 1 778 patienter med Parkinsons sjukdom behandlade med pramipexol och 1 297 patienter behandlade med placebo, rapporterades biverkningar ofta i båda grupperna. 67 % av patienterna i pramipexolgruppen och 54 % i placebogruppen rapporterade minst en biverkan.

De flesta biverkningarna uppträder kort efter att behandlingen påbörjats och tenderade 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).

De vanligaste biverkningar ($\geq 5\ %$) som rapporterades hos patienter med Parkinsons sjukdom och förekom oftare vid behandling med pramipexol än med placebo var illamående, dyskinesi, hypotension, yrsel, somnolens, sömnsvårigheter, förstoppning, hallucinationer, huvudvärk och trötthet. Incidensen av somnolens ökade vid doser högre än 1,5 mg pramipexolsalt per dag (se avsnitt 4.2). En biverkan som förekom oftare vid kombination med levodopa var dyskinesi. Hypotension kan förekomma i början av behandlingen, särskilt om pramipexoldosen titreras upp alltför snabbt.

Organsystem	Biverkan
Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	pneumoni
Endokrina systemet	
Mindre vanliga	inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹
Psykiska störningar	
Vanliga	onormala drömmar, beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende, förvirring, hallucinationer, sömnlöshet
Mindre vanliga	Hetsätning ¹ , tvångsmässigt köpbeteende, vanföreställningar, hyperfagi ¹ , hypersexualitet, störningar av libido, paranoia, patologiskt spelberoende, rastlöshet, delirium
Sällsynta	mani
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	yrsel, dyskinesi, somnolens
Vanliga	huvudvärk
Mindre vanliga	minnesförlust, hyperkinesi, episoder av plötsligt insomnande, synkope
Ögon	
Vanliga	synförsämring inklusive diplopi, dimsyn och nedsatt synskärpa
Hjärtat	

Mindre vanliga	hjärtsvikt ¹
Blodkärl	
Vanliga	hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mindre vanliga	Dyspné, hicka
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	illamående
Vanliga	förstoppning, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	överkänslighet, pruritus, hudutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Vanliga	trötthet, perifert ödem
Ingen känd frekvens	utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta
Undersökningar	
Vanliga	viktminskning inklusive minskad aptit
Mindre vanliga	viktökning

¹En 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 2762 patienter med Parkinsons sjukdom som behandlades med pramipexol ingick.

Beskrivning av valda biverkningar

Somnolens

Pramipexol är vanligen associerat med somnolens och har även i mindre vanliga fall förknippats med 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 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 3 090 patienter med Parkinsons sjukdom, hade 13,6 % av alla patienter som fick dopaminerg eller icke-dopaminerg 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.

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).

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).

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 (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 dopaminagonist; illamående, kräkningar, hyperkinesi, hallucinationer, agitation och hypotension. Det finns ingen etablerad antidot vid överdosering av en dopaminagonist. Om det finns tecken på CNS-stimulering bör ett neuroleptikum användas. Behandling av överdosering kan kräva allmänna stödåtgärder samt ventrikeltömning, intravenös väsketillförsel, administrering av aktivt kol och EKG-övervakning.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet vid Parkinsons sjukdom

Hos patienter leder behandling med pramipexol till symptomförbättring vid idiopatisk Parkinsons sjukdom. Placebokontrollerade kliniska studier inkluderade ca 1800 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.

Säkerheten och effekten hos pramipexol depottabletter vid behandling av Parkinsons sjukdom undersöktes i ett multinationellt program för läkemedelsutveckling som bestod av tre randomiserade kontrollerade studier. Två studier utfördes på patienter med Parkinsons sjukdom i tidigt stadium och en studie utfördes på patienter med Parkinsons sjukdom i sent stadium.

Pramipexol depottabletter visade sig vara överlägset placebo efter 18 veckors behandling både vad gäller primära (UPDRS del II+III-värde) och huvudsakliga sekundära effektmått (svarsfrekvens CGI-I och PGI-I) i en dubbelblind placebokontrollerad studie som innefattade totalt 539 patienter i ett tidigt stadium av Parkinsons sjukdom. Hos patienter som behandlades i 33 veckor kvarstod effekten. Pramipexol depottabletter var inte sämre än pramipexol tabletter med omedelbar frisättning, enligt bedömning av UPDRS del II+III-värdet vid vecka 33.

I en dubbelblind placebokontrollerad studie som omfattade totalt 517 patienter med Parkinsons sjukdom i sent stadium och samtidig behandling med levodopa, visades pramipexol depottabletter vara överlägset placebo på primära (UPDRS del II+III-värde) och huvudsakliga sekundära ("off-time") effektmått avseende effekt vid 18 veckors behandling.

Effekten och tolerabiliteten av ett byte från en dag till nästa från pramipexol tabletter till pramipexol depottabletter vid samma dygnsdos, utvärderades i en dubbelblind klinisk studie med patienter som hade Parkinsons sjukdom i tidigt stadium.

Effekten kvarstod hos 87 av 103 patienter som bytte till pramipexol depottabletter. Av dessa 87 patienter bytte 82,8 % inte dos, 13,8 % ökade och 3,4 % minskade sin dos.

Hos hälften av de 16 patienter som inte uppfyllde kriterierna på bibehållen effekt i UPDRS del II+III-värde, ansågs förändringen från baseline inte vara kliniskt relevant.

Endast en patient som bytte till pramipexol upplevde en läkemedelsrelaterad biverkning som ledde till att behandlingen avbröts.

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).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Pramipexol absorberas fullständigt efter oral tillförsel. Den absoluta biotillgängligheten är större än 90 %.

I en fas I-studie, där pramipexol tabletter med omedelbar frisättning och tabletter med förlängd frisättning utvärderades vid fasta, var lägsta och högsta plasmakoncentration (C_{min} , C_{max}) och exponering (AUC) ekvivalenta för samma dygnsdos av pramipexol depottabletter som gavs en gång dagligen och pramipexol tabletter som gavs tre gånger dagligen.

Administrering en gång dagligen av pramipexol depottabletter orsakar färre fluktuationer i plasmakoncentration för pramipexol under 24 timmar jämfört med administrering tre gånger dagligen av pramipexol tabletter med omedelbar frisättning.

Maximal plasmakoncentration uppträder ungefär 6 timmar efter administrering av pramipexol depottabletter en gång dagligen. Steady-state för exponering nås senast efter 5 dagars kontinuerlig dosering.

Samtidig administrering med mat påverkar generellt sett inte biotillgängligheten hos pramipexol. Intag av ett fettrikt mål ledde till en ökning av maximal plasmakoncentration (C_{max}) med ca 24 % efter administrering av en engångsdos och med ungefär 20 % efter administrering av upprepade doser till friska frivilliga försökspersoner, samt en fördröjning på cirka 2 timmar för att nå maximal koncentration. Total exponering (AUC) påverkades inte av samtidigt födointag. Ökningen i C_{max} anses inte vara kliniskt relevant. I fas III-studier för att fastställa säkerhet och effekt hos pramipexol depottabletter fick patienterna instruktionen att ta studieläkemedlet utan hänsyn till matintag.

Medan kroppsvikt inte påverkar AUC, fann man att den påverkar distributionsvolymen och därmed också maximala koncentrationen C_{max} . En minskning av kroppsvikten med 30 kg resulterar i en ökning av C_{max} med 45 %. I Fas III-studier med patienter som har Parkinsons sjukdom observerades dock ingen kliniskt relevant påverkan av kroppsvikten på behandlingseffekten och tolerabiliteten av pramipexol depottabletter.

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 råttor 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 ^{14}C -märkt dos utsöndras genom njurarna, medan mindre än 2 % återfinns i feces. 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 upprepade dosering visar att pramipexol har effekt huvudsakligen på CNS och kvinnliga reproduktionsorgan, troligen på grund av överdriven farmakodynamisk effekt hos pramipexol.

Minskat diastoliskt och systoliskt blodtryck samt hjärtfrekvens 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, men var embryotoxisk hos råttor 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 en karcinogenicitetsstudie utvecklade hanrättor hyperplasi av Leydigceller och adenom, 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 karcinogenicitetsstudie under 2 år på albinomöss eller vid studier på andra djurslag.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos
vattenfritt kalciumvätefosfat
magnesiumstearat
vattenfri kolloidal kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister OPA-AL-PVC/Alu: 10, 30 och 100 depottabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

0,26 mg: 49827
0,52 mg: 49828
1,05 mg: 49829
1,57 mg: 49830
2,1 mg: 49831
2,62 mg: 49832
3,15 mg: 49833

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2014-07-24/2019-06-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-06-26