

## Sifrol®

MR Ff

**Boehringer Ingelheim**

Tablett 0,18 mg

(vita, flata och ovala, har skåra på båda sidor och har kod inpräglad på ena sidan (kod P7) och företagssymbol på andra sidan)

Medel vid Parkinsons sjukdom/Restless Legs (RLS)

**Aktiv substans:**

Pramipexol

**ATC-kod:**

N04BC05

Läkemedel från Boehringer Ingelheim omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

**Sifrol®** tablett 0,088 mg, 0,18 mg, 0,35 mg och 0,7 mg

**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

*Texten är baserad på produktresumé: 03/2024*

## Indikationer

SIFROL 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).

SIFROL 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 Dosering).

## Kontraindikationer

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

## 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 SIFROL

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 Biverkningar).

### Underhållsbehandling

Den individuella dosen för 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 ska 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 SIFROL, både under dosökningsfasen och vid underhållsbehandling, baserat på den enskilda patientens reaktion (se avsnitt Interaktioner).

### Utsättning av behandling

Abrupt utsättning av dopaminerg behandling kan leda till utveckling av malignt neuroleptikasyndrom eller utsättningsyndrom efter behandling med dopaminagonist. Pramipexoldosen ska reduceras stegvis med 0,54 mg bas (0,75 mg salt) per dag tills dygnsdosen 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 Varningar och försiktighet). Utsättningsyndrom efter behandling med dopaminagonist kan fortfarande uppstå under nedtrappning och en tillfällig ökning av dosen kan bli nödvändig innan nedtrappningen återupptas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

### Nedsatt njurfunktion

Elimineringen 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 SIFROL ges i två delade 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 SIFROL 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 dygnsdosen SIFROL reduceras med samma procenttal som försämringen i kreatininclearance, dvs. om kreatininclearance försämras med 30% ska dygnsdosen SIFROL minskas med 30%. Dygnsdosen kan ges i två delade doser till patienter med kreatininclearance mellan 20 och 50 ml/min, och som en dos per dag till patienter med kreatininclearance under 20 ml/min.

### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med nedsatt leverfunktion behöver dosen troligen inte justeras, eftersom ca 90% av den absorberade aktiva substansen utsöndras via njurarna. Inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av SIFROL har dock inte undersökts.

### *Pediatrik population*

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

### ***Restless legs-syndrom***

Den rekommenderade startdosen av SIFROL är 0,088 mg bas (0,125 mg salt) en gång dagligen 2-3 timmar före sänggående. För patienter med behov av ytterligare symtomatisk lindring, kan dos en 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 Varningar och försiktighet *Augmentation av restless legs-syndrom*).

Dosschema, SIFROL

---

Titreringssteg	En gång per dag	En gång per dag
	Kvällsdosering (mg bas)	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 övervägas. Om behandlingen avbryts under mer än några dagar ska den återinsättas genom dostitrering enligt doseringsschemat ovan.

#### Utsättning av behandling

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

#### Nedsatt njurfunktion

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

Användning av SIFROL till 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 ca 90% av den absorberade aktiva substansen utsöndras genom njurarna.

### Pediatrik population

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

### Tourettes syndrom

#### Pediatrik population

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

## **Administreringssätt**

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

## **Varningar och försiktighet**

Vid förskrivning av SIFROL till en patient med Parkinsons sjukdom som har nedsatt njurfunktion bör dosen reduceras enligt avsnitt Dosering.

### Hallucinationer

Hallucinationer förekommer som en 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 av SIFROL 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 symptom på Parkinsons sjukdom har symptomen hos dessa patienter förbättrats efter dossänkning eller utsättande av pramipexol. Om dystoni inträffar bör den dopaminerga behandlingsregimen ses över och justering av pramipexoldosen övervägas.

### Episoder av plötsligt insomnande och somnolens

Pramipexol har associerats med somnolens och episoder av plötsligt insomnande, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsligt insomnande under vardagsaktiviteter, i vissa fall utan att patienten är medveten om det eller har förvarnats, har rapporterats i mindre vanliga fall. Patienterna bör informeras om detta och rådas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av maskiner under behandling med SIFROL. Patienter som har upplevt somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande ska avstå från bilkörning och användning av maskiner under behandling med SIFROL. Dessutom bör en minskning av dosen eller



utsättning 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 Interaktioner, Trafik och Biverkningar).

### Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet följas upp avseende utvecklandet av störd impuls kontroll. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på att beteendesyntom 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 SIFROL. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om sådana syntom 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 syntom 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 ska undvikas (se avsnitt Interaktioner).

### 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 upp, särskilt i början av behandlingen.

### Malignt neuroleptikasyndrom

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

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

DAWS har rapporterats med dopaminagonister, däribland pramipexol (se avsnitt Biverkningar). För att avsluta behandling av patienter med Parkinsons sjukdom ska pramipexol sättas ut gradvis (se avsnitt Dosering). Begränsade data tyder på att patienter med störd impulskontroll och de som får hög dygnsdos och/eller höga kumulativa doser av dopaminagonister kan löpa högre risk att utveckla DAWS. Utsättningsymtom 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 utsättningsymtom. Patienterna ska övervakas noga under nedtrappning och utsättning. Vid svåra och/eller ihållande utsättningsymtom kan tillfällig återinsättning av pramipexol vid den lägsta effektiva dosen övervägas.

### Augmentation av restless legs-syndrom (förstärkning av symtomen)

Behandling av restless legs-syndrom med pramipexol kan leda till augmentation.

Augmentation innebär att symtomen börjar tidigare under kvällen (eller till och med under eftermiddagen), en ökning av symtomen och en spridning av symtomen även till andra extremiteter.

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

## **Interaktioner**

### Plasmaproteinbindning

Pramipexol är i mycket liten utsträckning bundet till plasmaproteiner (< 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/konkurrerar med aktiv renal elimineringsväg

Cimetidin reducerade renalt clearance av pramipexol med ca 34 %, troligen genom hämning av njurtubulis aktiva sekretion av katjoner. Läkemedel som hämmar denna elimineringsväg 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 SIFROL.

### Kombination med levodopa

När SIFROL ges tillsammans med levodopa rekommenderas minskning av dosen levodopa. Dosen av övriga parkinsonläkemedel ska hållas oförändrad när dosen SIFROL 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 Varningar och försiktighet, Trafik och Biverkningar).

### Antipsykotiska läkemedel

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol ska undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet), t ex. om antagonistisk effekt kan förväntas.

## **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 Prekliniska uppgifter). SIFROL ska användas under graviditet endast 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 bröstmjölk har inte studerats hos kvinnor. Hos råtta var koncentrationen av aktiv substans högre i bröstmjölk än i plasma. I avsaknad av humandata ska SIFROL 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.

## **Trafik**

SIFROL kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Hallucinationer och somnolens kan förekomma.

Patienter som behandlas med SIFROL 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 Varningar och försiktighet, Interaktioner och Biverkningar).

## **Biverkningar**

Baserat på en analys av poolade placebokontrollerade studier, som omfattade totalt 1 923 patienter behandlade med pramipexol och 1

354 patienter behandlade med placebo, rapporterades biverkningar ofta i båda grupperna. 63 % av patienterna i pramipexolgruppen och 52 % i placebogrupperna rapporterade minst en biverkning.

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

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

### Parkinsons sjukdom, de vanligaste biverkningarna

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 5\ %$ ) 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 Dosering). En biverkning som förekom oftare vid kombination med levodopa var dyskinesi.

Hypotension kan förekomma i början av behandlingen, särskilt om pramipexoldosen titreras upp alltför snabbt.

Tabell 1: Parkinsons sjukdom

Organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga ( $\geq$	Sällsynta ( $\geq 1/10$	
-------------	----------------	---------	-------------------------	-------------------------	--

	(≥ 1/10)	(≥ 1/100, < 1/10)	1/1 000, < 1/100)	000, < 1/1000)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			pneumoni		
Endokrina systemet			inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon <sup>1</sup>		
Psykiatriska tillstånd		insomni hallucinationer onormala drömmar förvirring  beteendesyntom på störd impuls kontroll och tvångsmissigt beteende	tvångsmissigt köpbeteende patologiskt spelbeteende rastlöshet hypersexualitet vanföreställningar störningar av libido paranoia delirium hetsättning <sup>1</sup>	mani	

			hyperfagi <sup>1</sup>		
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens yrsel dyskinesi	huvudvärk	plötsligt insomnan de amnesi hyperkinesi synkope		
Ögon		synförsämring inklusive diplopi, dimsyn och nedsatt synskärpa			
Hjärtat			hjärtsvikt <sup>1</sup>		
Blodkärl		hypotension			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné hicka		
Magtarmkanalen	illamående	förstoppning kräkningar			
Hud och subkutan vävnad			överkänslighet pruritus		



			hudutslag		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				spontan erektion	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		trötthet perifert ödem			utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta
Undersökningar och provtagningar		viktminskning inklusive minskad aptit	viktökning		

<sup>1</sup> 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 beräkning av

frekvensen är inte möjlig eftersom biverkningen inte förekom i den kliniska databasen i vilken 2 762 patienter med Parkinsons sjukdom som behandlades med pramipexol ingick.

### Restless legs-syndrom, de vanligaste biverkningarna

De vanligaste biverkningarna ( $\geq 5\%$ ) som rapporterades hos patienter med restless legs-syndrom vid behandling med pramipexol var illamående, huvudvärk, yrsel och trötthet.

Illamående och trötthet förekom oftare hos kvinnliga patienter som behandlades med SIFROL (20,8 % respektive 10,5 %) jämfört med manliga (6,7 % respektive 7,3 %).

Tabell 2, Restless legs-syndrom

Organsystem	Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )	Vanliga ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			pneumoni <sup>1</sup>		
Endokrina systemet			inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon <sup>1</sup>		
Psykiatriska tillstånd		insomni onormala drömmar	rastlöshet förvirring hallucinationer		

		<p>störningar av libido vanföreställningar<sup>1</sup> hyperfagi<sup>1</sup> paranoia<sup>1</sup> mani<sup>1</sup> delirium<sup>1</sup></p> <p>beteendesyntom på störd impulskontroll och tvångsmässigt beteende<sup>1</sup> (t.ex. tvångsmässigt köpbeteende, patologiskt spelberoende, hypersexualitet, hetsätning )</p>		
--	--	--	--	--

Centrala och perifera nervsystemet	augmentations av restless legs-syndrom	huvudvärk yrsel somnolens	plötsligt insomnande synkope dyskinesi amnesi <sup>1</sup> hyperkinesi <sup>1</sup>		
Ögon			synförsämring inklusive nedsatt synskärpa, diplopi och dimsyn		
Hjärtat			hjärtsvikt <sup>1</sup>		
Blodkärl			hypotension		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné hicka		
Magtarmkanalen	illamående	förstoppning kräkningar			
Hud och subkutan vävnad			överkänslighet pruritus hudutslag		

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

<sup>1</sup> 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 i mindre vanliga fall förknippats med överdriven somnolens under dagtid och episoder av plötsligt insomnande (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

#### 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 SIFROL (se avsnitt Varningar och försiktighet).

I en retrospektiv tvärsnitts- (cross sectional) och fallkontrollstudie 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 störd impuls kontroll omfattade dopaminerg

behandling och högre doser av dopaminerg behandling, yngre ålder ( $\leq 65$  år), ensamstående och enligt egen uppgift spelberoende i slakten.

### 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 Varningar och försiktighet).

### 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 (observerad riskkvot 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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

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

## **Farmakodynamik**

### 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 parkinsonpatienter 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-syndrom 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 SIFROL 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.

Placebokontrollerade kliniska studier inkluderade ca 1 800 patienter i Hoehn och Yahr stadium I-V som behandlades med pramipexol. Ungefär 1 000 av dessa patienter hade framskriden sjukdom med motoriska störningar och behandlades även med levodopa.

I kontrollerade kliniska studier kvarstod den kliniska effekten av pramipexol under ca 6 månader vid tidig och framskriden 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 motoriska störningar och deras frekvens minskade jämfört med initial behandling med levodopa. Denna försening av motoriska störningar med pramipexol ska vägas mot en större förbättring av motorisk funktion med levodopa (mätt som genomsnittlig förändring av UPDRS-poäng). 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 SIFROL för alla grupper av den pediatrika populationen för Parkinsons sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

## Klinisk effekt och säkerhet vid restless legs-syndrom

Effekten av pramipexol utvärderades i fyra placebokontrollerade kliniska studier med ca 1 000 patienter med måttligt till mycket svårt idiopatisk restless legs-syndrom.

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 för 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 % resp. 72,0 % för placebo och 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 en placebokontrollerad polysomnografistudie under 3 veckor, reducerade SIFROL signifikant antalet periodiska extremitetsrörelser under sömn.

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 skillnad mellan behandlingarna på -2,6 poäng. CGI-I responsfrekvens (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 SIFROL för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för restless legs-syndrom (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

### Klinisk effekt och säkerhet vid Tourettes syndrom

Effekten av pramipexol (0,0625 till 0,5 mg/dag) hos pediatrika patienter 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 primärt effektmått eller för någon av de sekundära effektmåtten 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

pramipexolgruppen och som var vanligare hos pramipexolbehandlade 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 %), smärta i övre delen av buken (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 utsättning av studieläkemedlet för patienter som fick pramipexol var förvirringstillstånd, talsvårigheter och försämrat sjukdomstillstånd (se avsnitt Dosering).

## **Farmakokinetik**

### Absorption

Pramipexol absorberas snabbt och fullständigt efter oral tillförelse. Den absoluta biotillgängligheten är större än 90% och den maximala plasmakoncentrationen uppträder efter 1-3 timmar. Absorptions hastigheten 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 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  $^{14}\text{C}$ -märkt dos utsöndras genom njurarna, medan mindre än 2 % återfinns i faeces. Total clearance av pramipexol är ca 500 ml/min, renalt clearance ca 400 ml/min. Elimineringshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) varierar från 8 timmar hos yngre till 12 timmar hos äldre.

## Prekliniska uppgifter

Allmäntoxicitetsstudier visar att pramipexol har funktionella effekter, huvudsakligen på CNS och kvinnliga reproduktionsorgan, troligen p.g.a. överdriven farmakodynamisk effekt av substansen.

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 råtta och kanin. Pramipexol hade inga teratogena effekter vid studier på råtta och kanin, men var embryotoxisk hos råtta 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 hanråttor 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. Det senare fyndet förekom inte hos pigmenterade råttor, och inte heller i en karcinogenicitetstudie under 2 år på albinomöss eller vid studier på andra djurslag.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

#### SIFROL 0,088 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,125 mg pramipexoldihydroklorid monohydrat vilket motsvarar 0,088 mg pramipexol.

#### SIFROL 0,18 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,25 mg pramipexoldihydroklorid monohydrat vilket motsvarar 0,18 mg pramipexol.

#### SIFROL 0,35 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat vilket motsvarar 0,35 mg pramipexol.

#### SIFROL 0,7 mg tabletter

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).

### **Förteckning över hjälpämnen**

Mannitol

Majsstärkelse  
Vattenfri kolloidal kiseldioxid  
Povidon K 25  
Magnesiumstearat

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Miljöpåverkan**

### *Pramipexol*

Miljörisk: Användning av pramipexol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Pramipexol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Pramipexol har låg potential att bioackumuleras.

## **Detaljerad miljöinformation**

### ***Predicted Environmental Concentration (PEC):***

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-4} \cdot A = 0,0008 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 5,3951 kg pramipexol (corresponding to 7,6634 kg pramipexoldihydrokloridmonohydrat total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA)

R = 0 % removal rate

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

***Predicted No Effect Concentration (PNEC):***

*Ecotoxicological studies*

Green alga (*Desmodesmus subspicatus*) (OECD 201) (Ref II):

EC50 72 h (yield) = 26 mg/L

NOEC 72 h (yield) = 1.9 mg/L

EC50 72 h (biomass) = 32 mg/L

NOEC 72 h (biomass) = 4.1 mg/L

EC50 72 h (growth rate) = 240 mg/L

NOEC 72 h (growth rate) = 1.9 mg/L

Water-flea (*Daphnia magna*) (OECD 202) (Ref III):

EC50 48 h (immobilization) = 70 mg/L

NOEC 48 h (immobilization) = 25 mg/L

Zebra fish (*Danio rerio*) (OECD 203) (Ref IV):

LC50 96 h (mortality) > 100 mg/L (= highest concentration tested)

NOEC 96 h (mortality) = 100 mg/L (= highest concentration tested)

In accordance with the European Technical Guidance Document, the EC50 based on algal growth rate is the more reliable endpoint than the EC50 based on algal biomass. Thus, for comparison with the other species the EC50 based on algal growth rate was considered. With respect to the acute effect studies with the different species, daphnia was the most sensitive species. An assessment factor of 1000 was used for calculation of the PNEC.



$$\text{PNEC} = 70 \text{ mg/L} / 1000 = 0.07 \text{ mg/L} = 70 \text{ } \mu\text{g/L}$$

### ***Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)***

$$\text{PEC/PNEC} = 0,0008 / 70 = 1.0 \cdot 10^{-5}$$

*Conclusion:* PEC / PNEC < 0.1 which justifies the phrase “Use of pramipexole has been considered to result in insignificant environmental risk”.

### **Degradation**

*Aerobic degradation* (US-FDA, TAD 3.11) (Ref V)

3.5% mineralization in 28 days

80% primary degradation in 28 days (estimated 50% degradation in 17 days)

*Aquatic photodegradation half-life* (Ref VI)

pH 5 = 346 hours

pH 7 = 55,5 hours

pH 9 = 33,1 hours

*Justification:* Pramipexole is degraded photolytically over the range of pH likely to be encountered in the environment indicating that it is readily degraded. However although the aerobic degradation results indicate that significant biodegradation did occur, as 80% of the compound was degraded during the test period, significant mineralization did not occur and pramipexole did not pass the 10 day criteria. The phrase “Pramipexole is potentially persistent” is therefore used.

### **Bioaccumulation**

Partitioning coefficient (OECD 107) (Ref VII):

pH 5 : log D = -2,9

pH 7 : log D = -1.0

pH 9 : log D = 0.7

*Justification:* Since log D < 4 at pH 7, "Pramipexole has low potential for bioaccumulation".

### **Excretion / metabolism**

Pramipexole is metabolised in man only to a small extent and renal excretion of unchanged pramipexole is the major route of elimination and accounts for about 80% of dose. Approximately 90% of a <sup>14</sup>C-labelled dose is excreted through the kidneys while less than 2% is found in the faeces (Ref VIII).

### **References**

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.10: Characterization of dose [concentration]-response for environment.  
[http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information\\_requi](http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requi)
- II. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U05-0226, 2005
- III. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U05-0219, 2005
- IV. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U05-0220, 2005
- V. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U95-0203, 1995
- VI. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U96-0120, 1996
- VII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U06-0010, 2005
- VIII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U92-0018, 1991

# Hållbarhet, förvaring och hantering

## Hållbarhet

3 år

## Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

## Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

## Egenskaper hos läkemedelsformen

Tablett

### SIFROL 0,088 mg tabletter

Tabletterna är vita, flata och runda, har kod inpräglad (kod P6) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

### SIFROL 0,18 mg tabletter

Tabletterna är vita, flata och ovala, har skåra på båda sidor och har kod inpräglad på ena sidan (kod P7) och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

Tabletterna kan delas i två lika stora halvor.

### SIFROL 0,35 mg tabletter

Tabletterna är vita, flata och ovala, har skåra på båda sidor och har kod inpräglad på ena sidan (kod P8) och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

Tabletterna kan delas i två lika stora halvor.

## SIFROL 0,7 mg tabletter

Tabletterna är vita, flata och runda, har skåra på båda sidor och har kod inpräglad på ena sidan (kod P9) och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

Tabletterna kan delas i två lika stora halvor.

## **Förpackningsinformation**

*Tablett 0,088 mg* (vita, flata och runda, har kod inpräglad (kod P6) på ena sidan och företagssymbol på andra sidan)

30 styck blister, *tillhandahålls ej*

*Tablett 0,18 mg* (vita, flata och ovala, har skåra på båda sidor och har kod inpräglad på ena sidan (kod P7) och företagssymbol på andra sidan)

100 styck blister, 278:71, F

30 styck blister, *tillhandahålls ej*

*Tablett 0,35 mg* (vita, flata och ovala, har skåra på båda sidor och har kod inpräglad på ena sidan (kod P8) och företagssymbol på andra sidan)

100 styck blister, 496:88, F

30 styck blister, *tillhandahålls ej*

*Tablett 0,7 mg* (vita, flata och runda, har skåra på båda sidor och har kod inpräglad på ena sidan (kod P9) och företagssymbol på andra sidan)

100 styck blister, 758:25, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Tablett 0,18 mg

Tablett 0,7 mg