

Pramipexol STADA

M R F

STADA Nordic

Depottablett 0,26 mg

(Tabletterna på 9 mm är vita eller benvita, runda, med plan yta, med fasade kanter och präglad med 026 på ena sidan.)

Medel vid parkinsonism, dopaminagonister

Aktiv substans:

Pramipexol

ATC-kod:

N04BC05

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Pramipexol STADA depottablett 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg, 2,1 mg, 2,62 mg och 3,15 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2023-10-20.

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).

Kontraindikationer

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

Dosering

Pramipexol Stada depottabletter är en oral beredning av pramipexol som tas en gång dagligen.

Dosering

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 intolerera biverkningar, bör dosen titreras för att uppnå maximal terapeutisk effekt.

Schema för dosökning med Pramipexol Stada		
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 den dagliga dosen ökas med 0,52 mg bas (0,75 mg salt) en gång i veckan upp till en maximal dos på 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 Biverkningar).

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

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 Interaktioner).

Glömd dos

När intag av en dos pramipexol 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 behandlingen

Abrupt utsättning av dopaminerg behandling kan leda till uppkomst av neuroleptiskt malignt syndrom eller utsättningssyndrom 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 0,26 mg bas (0,375 mg salt) per dag (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Utsättningssyndrom 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).

Särskilda populationer

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 pramipexol depottabletter varannan dag. Försiktighet bör iakttas 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 den absorberade aktiva substansen utsöndras via njurarna. Inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetik en av pramipexol har dock inte undersökts.

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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.

Varningar och försiktighet

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

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 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.

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 SIFROL. Dessutom bör en minskning av dos en 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 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 symtom på störd impuls kontroll inklusive patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive pramipexol. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om sådana symtom utvecklas.

Mani och delirium

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

Patienter med psykotiska tillstånd

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

Oftalmologiska undersökningar

Oftalmologiska undersökningar 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 Dosering).

Utsättningssyndrom 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 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.

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.

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.

Kombination med levodopa

När pramipexol ges tillsammans med levodopa rekommenderas minskning av dosen levodopa och dosen av andra 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 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 antagonistiska effekter kan förväntas.

Graviditet

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'). Pramipexol 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 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 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

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

Hallucinationer och somnolens kan förekomma.

Patienter som behandlas med pramipexol och råkar ut för somnolens och/eller plötsligt insomnande ska instrueras att avstå från bilkörning eller aktiviteter vid vilka sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död (t.ex. användning av maskiner) till dess sådana upprepade episoder och somnolens har upphört (se även avsnitt 'Varningar och försiktighet', 'Interaktioner' och 'Biverkningar').

Biverkningar

Baserat på en analys av poolade placebo-kontrollerade 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 pramipexol-gruppen och 54 % i placebo-gruppen rapporterade minst en biverkan.

De flesta biverkningar uppträder vanligtvis kort efter att behandlingen påbörjats och tenderar att upphöra vid fortsatt behandling. Inom varje organsystem listas biverkningarna efter frekvensrubriker (antal patienter som förväntas få biverkningen), följande kategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); 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 Dosering). En biverkan som förekom oftare vid kombination med levodopa var dyskinesi. Hypotension kan förekomma i början av behandlingen, särskilt om pramipexol-dosen titreras upp alltför snabbt.

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			Pneumoni.		
Endokrina systemet			Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹ .		
Psykiska störningar		insomni, hallucinationer, onormala drömmar, förvirring, beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll	tvångsmässigt köpbeteende, patologiskt spelberoende, rastlöshet, hypersexualitet, vanföreställningar,	mani	

Organsystem	Mycket vanliga (≥1/10)	Vanliga (≥1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100)	sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens
		och tvångsmässigt beteende	störningar av libido, paranoia, delirium, hetsätning ¹ , hyperfagi ¹		
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens, yrsel, dyskinesi	huvudvärk	plötsligt insomnande, amnesi, hyperkinesi, synkope		
Ögon		Synförsämring inklusive diplopi, dimsyn och nedsatt synskärpa			
Hjärtat			hjärtsvikt ¹		
Blodkärlet		hypotension			
Andningsvägar, bröstkorg 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		viktninskning 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.

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 impulskontroll

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive pramipexol (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Utsättningssymtom efter behandling med dopaminagonist

Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive pramipexol. Symtom omfattar apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta (se avsnitt 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 (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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, 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; illamående, kräkningar, hyperkinesi, hallucinationer, agitation och hypotension. Det finns ingen etablerad antidot vid överdosering av en

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

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

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

Farmakodynamisk effekt

Hos frivilliga försökspersoner fann man en dosberoende minskning av prolaktin. I en klinisk studie med friska frivilliga 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.

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 placebo-kontrollerad 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 placebo-kontrollerad 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+IIIvärde, ansågs förändringen från baseline inte vara kliniskt relevant. Endast en patient som bytte till pramipexol depottabletter 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 Dosering för information om pediatrik användning).

Farmakokinetik

Absorption

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

I en fas I-studie, där pramipexol tabletter med omedelbar frisättning och depottabletter 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 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.

Prekliniska uppgifter

Toxicitetsstudier med upprepade 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.

Innehåll

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 Innehåll.

Fullständig förteckning över hjälpämnen

Hypromellose

Kalciumvätefosfat

Magnesiumstearat

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för pramipexol är framtagen av företaget Boehringer Ingelheim för MIRAPEXIN®, Mirapexin, SIFROL®, Sifrol, Sifrol®

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:

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

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.

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

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

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

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 ¹⁴C-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_requirements_r10_en.pdf
- 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

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Depottablett 0,26 mg Tabletterna på 9 mm är vita eller benvita, runda, med plan yta, med fasade kanter och präglad med 026 på ena sidan.

30 tablett(er) blister, 119:05, F

100 tablett(er) blister, 196:69, F

Depottablett 0,52 mg Tabletterna på 10 mm är vita eller benvita, runda, bikonvexa och präglad med 052 på ena sidan.

100 tablett(er) blister, 571:45, F

Depottablett 1,05 mg Tabletterna på 10 mm är vita eller benvita, runda, bikonvexa och präglad med 105 på ena sidan.

100 tablett(er) blister, 493:55, F

Depottablett 1,57 mg Tabletterna på 10 mm är vita eller benvita, runda, bikonvexa och präglad a med 157 på ena sidan.

Depottablett 2,1 mg Tabletterna på 10 mm är vita eller benvita, runda, bikonvexa och präglad med 210 på ena sidan.

100 tablett(er) blister, 594:-, F

Depottablett 2,62 mg Tabletterna på 10 mm är vita benvita, runda, bikonvexa och präglad med 262 på ena sidan.

Depottablett 3,15 mg Tabletterna på 11 mm är vita eller benvita, runda, med plan yta, med fasade kanter och präglad med 315 på ena sidan.