

## Oprymea

R F

### KRKA

Depottablett 0,26 mg

(Vita eller nästan vita, runda (diameter 10 mm), svagt bikonvexa tabletter märkta med P1 på ena sidan, med fasade kanter och eventuella fläckar.)

Medel vid parkinsonism, dopaminagonister

### Aktiv substans:

Pramipexol

### ATC-kod:

N04BC05

Läkemedel från KRKA omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Oprymea** depottablett 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg, 1,57 mg och 2,1 mg

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

*Texten är baserad på produktresumé: 10/2019.*

## Indikationer

Oprymea 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.

## Dosering

### Dosering

Oprymea 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 Oprymea 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.

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

### **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 levodopa-dosen eftersträvas. Doseringen av levodopa bör reduceras vid behandling med Oprymea, både under dosökningsfasen och vid underhållsbehandling, baserat på den enskilda patientens reaktion.

### **Glömd dos**

När intag av en dos Oprymea 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. 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.

### **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 Oprymeas 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 Oprymeas depottabletter rekommenderas inte eftersom data saknas för denna patientpopulation. Användning av Oprymeas 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 farmakokinetiken av Oprymea har dock inte undersökts.

### **Pediatrik population**

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

### **Administreringsätt**

Tabletterna ska sväljas hela med vatten och får inte tuggas, delas eller krossas. Tabletterna kan tas med eller utan samtidigt födo-intag 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 nedsatt njurfunktion.

### **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 dosökningsfasen med Oprymea 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 Oprymea. Patienter som har upplevt somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande ska avstå från bilkörning och användning av maskiner under behandling med Oprymea. 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.

## **Störd impulskontroll**

Patienter ska regelbundet följas upp avseende utvecklandet av störd impulskontroll. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på att symptom på störd impulskontroll inklusive patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt

köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive Oprymea. 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.

### **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.

### **Maligt neuroleptikasyndrom**

Symtom som antyder maligt neuroleptikasyndrom har rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling.

## **Utsättningsyndrom efter behandling med dopaminagonist**

För att avsluta behandling av patienter med Parkinsons sjukdom ska pramipexol sättas ut gradvis. Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive pramipexol. Symtom omfattar apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta som kan vara svår. Patienter ska informeras om detta innan behandling med en dopaminagonist trappas ner och därefter följas noga. Vid ihållande symtom kan det vara nödvändigt att tillfälligt höja dosen pramipexol.

## **Rester i avföring**

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

## **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 Oprymeä.

### **Kombination med levodopa**

När Oprymeä ges tillsammans med levodopa rekommenderas minskning av dosen levodopa och att dosen av övriga Parkinsonläkemedel ska hållas oförändrad när dosen Oprymeä ökas.

På grund av möjliga additiva effekter bör patienter rådas till försiktighet vid användning av andra sederande läkemedel eller alkohol i kombination med pramipexol.

### **Antipsykotiska läkemedel**

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol skall undvikas, t ex om antagonistisk effekt kan förväntas.

### **Graviditet**

Kategori B:2.

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. Oprymeä ska användas under graviditet endast när det är absolut nödvändigt, dvs. om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

### **Amning**

Grupp IVa.

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 aktiv substans högre i bröstmjölk än i plasma.

I avsaknad av humandata ska Oprymea 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**

Oprymea har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Hallucinationer och somnolens kan förekomma.

Patienter som behandlas med Oprymea 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.

## **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 ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); 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. 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 ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )			Ingen känd frekvens
-------------	--------------------------------	-------------------------------------	--	--	---------------------

			Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ , $< 1/100$ )	Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	
Infektioner och infestationer			pneumoni		
Endokrina systemet			inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon <sup>1</sup>		
Psykiska störningar		insomni hallucinationer onormala drömmar förvirring beteende mässiga symtom på störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende	tvångsmässigt köpbeteende patologiskt spelberoende rastlöshet hypersexualitet, vanföreställningar störningar av libido paranoia delirium	mani	

			hetsätning <sup>1</sup> hyperfagi <sup>1</sup>		
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens yrsel dyskinesi	huvudvärk	plötsligt insomnan de minnesförlust 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		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället		trötthet perifert ödem			utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta
Undersökningar		viktminskning inklusive minskad aptit	viktökning		

<sup>1</sup> En biverkan 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 biverkan inte förekom i den kliniska databasen i vilken 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.

### *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 Oprymea.

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 ( $\leq 65$  år), ensamstående och enligt egen uppgift spelberoende i släkten.

### *Utsättningsymtom 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.

### *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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

### **Symtom**

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.



## **Behandling**

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. Placebo-kontrollerade kliniska studier inkluderade ca

1800 patienter i Hoehn och Yahr stadium I-V som behandlades med pramipexol. Ungefär 1000 av dessa patienter hade framskriden sjukdom med motoriska störningar och behandlades även med levodopa.

I kontrollerade kliniska studier kvarstod den kliniska effekten av pramipexol under ca 6 månader vid tidig och sen Parkinsons sjukdom. I öppna fortsättningsstudier under mer än 3 år fann man inga tecken på avtagande effekt.

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

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+III-värde, 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 beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för pramipexol för alla grupper av den pediatrika populationen för Parkinsons sjukdom.

## **Farmakokinetik**

### **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 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 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. Totalt clearance av pramipexol är ca 500 ml/min, renalt clearance ca 400 ml/min. Eliminations-halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) varierar från 8 timmar hos yngre till 12 timmar hos äldre.

## Prekliniska uppgifter

Toxicitetstudier med upprepad 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 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 karcinogenicitetstudie 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. Detta 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**

#### **Oprymeä 0,26 mg depottabletter**

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

#### **Oprymeä 0,52 mg depottabletter**

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

#### **Oprymeä 1,05 mg depottabletter**

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

#### **Oprymeä 1,57 mg depottabletter**

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

#### **Oprymeä 2,1 mg depottabletter**

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

### **Oprymea 2,62 mg depottabletter**

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

### **Oprymea 3,15 mg depottabletter**

Varje depottablett innehåller 3,15 mg pramipexol (vilket motsvarar 4,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat).

#### *Observera:*

Pramipexoldoser i publicerad litteratur hänför sig till saltet. Doseringen anges därför både som pramipexolbas och som pramipexolsalt (inom parentes).

### **Förteckning över hjälpämnen**

Hypromellos

Majsstärkelse

Kisel, kolloidal vattenfri

Magnesiumstearat

### **Blandbarhet**

Ej relevant.

### **Hållbarhet, förvaring och hantering**

#### **Hållbarhet**

2 år

#### **Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

#### **Särskilda anvisningar för destruktion**



Inga särskilda anvisningar för destruktion  
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Depottablett 0,26 mg Vita eller nästan vita, runda (diameter 10 mm), svagt bikonvexa tabletter märkta med P1 på ena sidan, med fasade kanter och eventuella fläckar.*

30 tablett(er) blister, 117:24, F

100 tablett(er) blister, 291:65, F

*Depottablett 0,52 mg Vita eller nästan vita, runda (diameter 10 mm), svagt bikonvexa tabletter märkta med P2 på ena sidan, med fasade kanter och eventuella fläckar.*

30 tablett(er) blister (fri prissättning), EF

100 tablett(er) blister, 577:95, F

*Depottablett 1,05 mg Vita eller nästan vita, runda (diameter 10 mm), svagt bikonvexa tabletter märkta med P3 på ena sidan, med fasade kanter och eventuella fläckar.*

100 tablett(er) blister, 1078:49, F

*Depottablett 1,57 mg Vita eller nästan vita, runda (diameter 10 mm), svagt bikonvexa tabletter märkta med P12 på ena sidan, med fasade kanter och eventuella fläckar.*

*Depottablett 2,1 mg Vita eller nästan vita, runda (diameter 10 mm), svagt bikonvexa tabletter märkta med P4 på ena sidan, med fasade kanter och eventuella fläckar.*

100 tablett(er) blister, 2098:48, F

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Depottablett 0,26 mg

Depottablett 0,52 mg

Depottablett 1,05 mg

Depottablett 2,1 mg