

## **Pramipexol Sandoz**

**R EF**

### **Sandoz AS**

Tablett 0,18 mg

Avregistreringsdatum: 2016-10-31 (Tillhandahålls ej) (Vita eller nästan vita, odrageradee, ovala tabletter med en brytskåra på båda sidorna)

Medel vid parkinsonism, dopaminagonister

### **Aktiv substans:**

Pramipexol

### **ATC-kod:**

N04BC05

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

**Pramipexol Sandoz** tablett 0,18 mg och 0,35 mg

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

*Texten är baserad på produktresumé: 2015-02-13.*

## **Indikationer**

Pramipexol Sandoz ges till 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 Förteckning över hjälpämnena.

## Dosering

### 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 pramipexol

---

Vecka	Dosering (mg bas)	Total dygnsdos (mg bas)	Dosering (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 1,5 mg per dag (salt) (se avsnitt Biverkningar).

#### *Underhållsbehandling:*

Den individuella dosen 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 skall 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 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 pramipexol, både under dosökningsfasen och vid underhållsbehandling, baserat på den enskilda patientens reaktion (se avsnitt Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

#### *Utsättning av behandling:*

Abrupt utsättning av dopaminerg behandling kan leda till utveckling av neuroleptiskt malignt syndrom. Pramipexoldosen reduceras stegvis med 0,54 mg bas (0,75 mg salt) per dag tills dagsdosen sänkts till 0,54 mg bas (0,75 mg salt). Därefter ska dosen reduceras med 0,264 mg bas (0,375 mg salt) per dag (se avsnitt Varningar och försiktighet).

#### *Dosering vid nedsatt njurfunktion:*

Eliminationen av pramipexol är beroende av njurfunktionen.

Följande doseringsschema 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 pramipexol ges i två dagliga 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 pramipexol bas (2,25 mg salt) bör inte överskridas.

Till patienter med kreatininclearance under 20 ml/min, bör pramipexol 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 pramipexol bas (1,5 mg salt) bör inte överskridas.

Om njurfunktionen försämras vid underhållsbehandling, bör den dagliga dosen pramipexol reduceras med samma procenttal som försämringen i kreatininclearance, dvs. om kreatininclearance försämras med 30 % ska dygnsdosen pramipexol minskas med 30 %. Dygnsdosen kan ges i två 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.

#### *Dosering vid nedsatt leverfunktion:*

Hos patienter med nedsatt leverfunktion behöver dosen troligen inte minskas, eftersom 90 % av det absorberade aktiva ämnet utsöndras via njurarna. Inverkan av nedsatt leverfunktion på kinetiken av pramipexol har dock inte undersökts.

### *Pediatriisk population*

Säkerheten och effekten av pramipexol till barn under 18 år har inte fastställts. Det finns ingen relevant pediatriisk användning av pramipexol vid Parkinsons sjukdom.

### *Tourettes syndrom*

### *Pediatriisk population*

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

## **Administreringsätt**

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

## **Varningar och försiktighet**

Hos patienter med Parkinsons sjukdom som har nedsatt njurfunktion bör dosen reduceras enligt avsnitt 4.2

### **Hallucinationer**

Hallucinationer förekommer som biverkan vid behandling med dopamin-agonister 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 vid kombinationsbehandling med levodopa. Om dyskinesier uppträder bör dosen levodopa minskas.

### **Episoder av plötsligt insomnande och somnolens**

Pramipexol har associerats med somnolens och episoder av plötsligt insomnande, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsligt insomnande under vardagsaktiviteter, i vissa fall utan att patienten är medveten om det eller förvarnats, har rapporterats i mindre vanliga fall. Patienterna 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. Dessutom bör en minskning av dosen eller utsättande av behandlingen övervägas. På grund av möjliga additiva effekter bör patienter rådas till försiktighet vid användning av andra sederande läkemedel eller alkohol i kombination med pramipexol (se avsnitt 4.5, 4.7 och 4.8).

### **Störd impuls kontroll**

Patienter ska regelbundet följas upp avseende utvecklandet av störd impuls kontroll. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på att 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 dopamin-agonister om den terapeutiska nyttan överväger risken. Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol skall undvikas (se avsnitt 4.5).

## **Oftalmologisk monitorering**

Oftalmologisk monitorering bör genomföras regelbundet, eller om synstörningar uppträder.

## **Svår kardiovaskulär sjukdom**

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

## **Malignt neuroleptikasyndrom**

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

## **Augmentation (förstärkning av symtomen)**

Rapporter i litteraturen tyder på att behandling av andra indikationer med dopaminerga läkemedel kan leda till augmentation.

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

## **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 pramipexol-dosen bör övervägas vid samtidig användning av dessa läkemedel.

### **Kombination med levodopa**

När pramipexol ges tillsammans med levodopa rekommenderas minskning av dosen levodopa. Dosen av övriga Parkinsonläkemedel ska hållas oförändrad när pramipexol-dosen 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, Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner och Biverkningar).

### **Antipsykotiska läkemedel**

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

### **Graviditet**

Kategori C.

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 säkerhetsuppgifter). Pramipexol bör ej användas under graviditet utom när det är nödvändigt, d v s om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

### **Amning**

Grupp III.

Eftersom pramipexol hämmar sekretionen av prolaktin hos människa, kan nedsatt laktation förväntas. Utsöndringen av pramipexol i modersmjölken hos kvinnor har inte undersökts. Hos råtta var koncentrationen av radioaktivitet associerad med den aktiva substansen högre i bröstmjölken än i plasma. I och med att uppgifter för människa saknas i detta avseende, bör pramipexol inte användas under amning. Om användningen av pramipexol dock är nödvändig, bör amningen avslutas.

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

Hallucinationer eller 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 med andra läkemedel och övriga interaktioner och Biverkningar).

## **Biverkningar**

### **Förväntade biverkningar**

Följande biverkningar kan förväntas vid behandling med pramipexol: onormala drömmar, minnesförlust, beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll och tvångsmässiga symtom som hetsätning, tvångsmässigt köpbeteende, hypersexualitet och patologiskt spelberoende; hjärtsvikt, förvirring, förstoppning, vanföreställningar, yrsel, dyskinesi, dyspné, trötthet, hallucinationer, huvudvärk, hicka, hyperkinesi, hyperfagi, hypotension, inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon, sömnlöshet, störningar av libido, illamående, paranoia, perifert ödem, pneumoni, pruritus, hudutslag och annan överkänslighet, rastlöshet, somnolens, episoder av plötsligt insomnande, synkope, synförsämring inklusive diplopi, dimsyn och nedsatt synskärpa, kräkningar, viktninskning inklusive minskad aptit, viktökning.

Baserat på en analys av poolade placebo-kontrollerade studier, som omfattade totalt 1923 patienter behandlade med pramipexol och 1354 patienter med placebo, rapporterades biverkningar ofta i båda grupperna. 63 % av patienterna i pramipexol-gruppen och 52 % i placebo-gruppen rapporterade minst en biverkan.

Tabell 1 och 2 visar biverkningsfrekvensen i placebo-kontrollerade kliniska studier. Biverkningarna som rapporteras i dessa tabeller är de händelser som förekom hos 0,1 % eller fler av patienterna som behandlades med pramipexol och som uppträdde signifikant mer frekvent hos patienter som fick pramipexol än hos dem som fick

placebo, eller i de fall händelsen ansågs vara kliniskt relevant. De flesta biverkningarna var milda till måttliga, uppstod kort efter att behandlingen påbörjats och tenderade att upphöra vid fortsatt behandling.

Inom varje organsystem listas biverkningarna efter frekvensrubriker (antal patienter som förväntas få biverkningen), följande kategorier används: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

### **Parkinsons sjukdom, de vanligaste biverkningarna**

De biverkningar som oftast ( $\geq 5\ %$ ) rapporterades vid Parkinsons sjukdom, och i högre frekvens vid behandling med pramipexol än med placebo var illamående, dyskinesi, hypotension, yrsel, somnolens, sömnlöshet, förstoppning, hallucinationer, huvudvärk och trötthet. Incidensen av somnolens ökade vid doser högre än 1,5 mg/dag (se avsnitt 4.2). En biverkning som var mer frekvent vid kombination med levodopa var dyskinesi. Hypotension kan förekomma i början av behandlingen, särskilt om pramipexol titreras alltför fort.

Tabell 1: Parkinsons sjukdom

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkan</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Mindre vanliga	pneumoni
<b>Endokrina systemet</b>	
Mindre vanliga	inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon <sup>1</sup>

<b>Organsystem</b>	<b>Biverkan</b>
<b>Psykiska störningar</b>	
Vanliga	onormala drömmar, beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende, förvirring, hallucinationer, sömnlöshet
Mindre vanliga	hetsätning <sup>1</sup> , tvångsmässigt köpbeteende, vanföreställningar, hyperfagi <sup>1</sup> , hypersexualitet, störningar av libido, paranoia, patologiskt spelberoende, rastlöshet, delirium
Sällsynta	mani
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Mycket vanliga	yrsel, dyskinesi, somnolens
Vanliga	huvudvärk
Mindre vanliga	minnesförlust, hyperkinesi, episoder av plötsligt insomnande, synkope
<b>Ögon</b>	
Vanliga	synförsämring inklusive diplopi, dimsyn och nedsatt synskärpa
<b>Hjärtat</b>	
Mindre vanliga	hjärtsvikt <sup>1</sup>
<b>Blodkärl</b>	
Vanliga	hypotension
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	dyspné, hicka

Organsystem	Biverkan
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	illamående
Vanliga	förstoppning, kräkning
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	överkänslighet, pruritus, hudutslag
<b>Allmänna symptom och symptom vid administrationsstället</b>	
Vanliga	trötthet, perifert ödem
<b>Undersökningar</b>	
Vanliga	viktminskning inklusive minskad aptit
Mindre vanliga	viktökning

<sup>1</sup> 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 2762 patienter med Parkinsons sjukdom som behandlades med pramipexol ingick.

### **Andra indikationer, de vanligaste biverkningarna**

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

Tabell 2: Andra indikationer

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

Organsystem	Biverkan
<b>Blodkärl</b>	
Mindre vanliga	hypotension
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Mindre vanliga	dyspné, hicka
<b>Magtarmkanalen</b>	
Mycket vanliga	illamående
Vanliga	förstoppning, kräkningar
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Mindre vanliga	överkänslighet, pruritus, hudutslag
<b>Allmänna symptom och symptom vid administrationsstället</b>	
Vanliga	trötthet
Mindre vanliga	perifert ödem
<b>Undersökningar</b>	
Mindre vanliga	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 för mindre vanliga, men den kan vara lägre. En exakt frekvensuppskattning är inte möjlig eftersom biverkan inte förekom i den kliniska databasen där 1395 patienter som behandlades med pramipexol ingick.

## Somnolens

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



## **Störningar av libido**

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

## **Störd impuls kontroll**

Patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister inklusive pramipexol (se avsnitt 4.4).

I en retrospektiv tvärsnittsundersökning (cross sectional) och fall-kontroll-studie med 3090 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 slakten.

## **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**

Det finns ingen klinisk erfarenhet av kraftig överdosering. De förväntade biverkningarna borde vara relaterade till den farmakodynamiska profilen av en dopamin-agonist; 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 pramipexol till symtomförbättring vid idiopatisk Parkinsons sjukdom. Placebo-kontrollerade kliniska studier inkluderade ca 1 800 patienter i Hoehn och Yahr stadium I-IV som behandlades med pramipexol. Ungefär 1 000 av dessa patienter hade framskriden sjukdom med motoriska störningar och behandlades även med levodopa.

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

I en kontrollerad dubbelblind klinisk studie som pågick i 2 år, ledde initial behandling med pramipexol till signifikant fördröjning av rörelsekomplikationer och deras frekvens minskade jämfört med initial behandling med levodopa. Denna försening av rörelsekomplikationer med pramipexol ska vägas mot en större förbättring av rörelseförmågan med levodopa (mätt som genomsnittlig förändring av UPDRS-värdet). Den totala incidensen av hallucinationer och somnolens under upptitreringsfasen var generellt sett högre i pramipexolgruppen. Vid underhållsbehandling

sågs dock inte någon signifikant skillnad. Dessa uppgifter bör beaktas vid påbörjande av pramipexolbehandling hos patienter med Parkinsons sjukdom.

### **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 och administrationssätt för information om pediatrik användning).

### **Klinisk effekt och säkerhet vid Tourettes syndrom**

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

0,0%), dyspné (7,0%, placebo 0,0%) och övre luftvägsinfektion (7,0%, placebo 5,0%). Andra viktiga biverkningar som ledde till utsättande av studieläkemedlet för patienter som fick pramipexol var förvirringstillstånd, talsvårigheter och försämrat sjukdomstillstånd (se avsnitt Dosering och administrationsätt).

## **Farmakokinetik**

### **Absorption**

Pramipexol absorberas snabbt och fullständigt efter oral tillförelse. Den absoluta biotillgängligheten är mer 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 inter-individuell 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. Eliminationshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) 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 pga. överdriven farmakodynamisk effekt av pramipexol.

Minskat diastoliskt och systoliskt blodtryck samt 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 embryo-toxiska 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

*Pramipexol Sandoz 0,18 mg tablett:*

En tablett innehåller 0,18 mg pramipexol (som 0,25 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat).

*Pramipexol Sandoz 0,35 mg tablett:*

En tablett innehåller 0,35 mg pramipexol (som 0,5 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat).

*Pramipexol Sandoz 0,7 mg tablett:*

En tablett innehåller 0,7 mg pramipexol (som 1,0 mg pramipexoldihydrokloridmonohydrat).

*Oberservera:*

Pramipexoldosen refereras i litteraturen till saltformen.

Därför skrivs doserna både som bas och som salt (i parantes).

*Förteckning över hjälpämnen:*

Mannitol, mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, vattenfri kolloidal kiseldioxid, magnesiumstearat.

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

Al-Al-blisters och HDPE-burk

2 år

Efter första öppnande av HDPE-burken: 3 månader

Al-Al-blisters och HDPE-burk

Inga särskilda förvaringsanvisningar

Efter första öppnande av HDPE-burken

Förvaras vid högst 25°C  
Inga särskilda anvisningar.

## **Förpackningsinformation**

*Tablett 0,18 mg* Vita eller nästan vita, odragerade, ovala tabletter med en brytskåra på båda sidorna

90 tablett(er) burk (endast för dosdispensering) (fri prissättning),  
*tillhandahålls för närvarande ej*

*Tablett 0,35 mg* Tabletter är vita eller naturvita, odragerade, ovala tabletter med en brytskåra på båda sidorna.

90 tablett(er) burk (endast för dosdispensering) (fri prissättning),  
*tillhandahålls för närvarande ej*