

SIFROL®

! M R F

Boehringer Ingelheim

Depottablett 0,26 mg

(Tabletterna är vita till benvita, runda med fasade kanter och har kod inpräglad (kod P1) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan. 9,0 x 9,0 mm utan skåra)

Medel vid Parkinsons sjukdom (dopaminagonist)

Aktiv substans:

Pramipexol

ATC-kod:

N04BC05

Läkemedel från Boehringer Ingelheim omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

SIFROL® depottablett 0,26 mg, 0,52 mg, 1,05 mg och 2,1 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 02/2020.

Indikationer

SIFROL är avsett för vuxna som symtomatisk behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom, enbart (utan levodopa) eller i kombination med levodopa, dvs. under hela sjukdomsförloppet fram till sena stadier när effekten av levodopa avtar eller blir ojämn och fluktuationer i den terapeutiska effekten uppträder (dosglapp eller "on off"-fenomen).

Kontraindikationer

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

Dosering

Dosering

SIFROL 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 SIFROL depottabletter

Vecka	Dygnsdos (mg bas)	Dygnsdos (mg salt)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

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

Patienter som redan behandlas med SIFROL tabletter kan byta till SIFROL depottabletter från ena dagen till nästa, vid samma dygnsdos. Efter byte till SIFROL 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 SIFROL, både under dosökningsfasen och vid underhållsbehandling, baserat på den enskilda patientens reaktion (se avsnitt Interaktioner).

Glömd dos

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

Utsättning av behandling

Abrupt utsättning av dopaminerg behandling kan leda till utveckling av neuroleptiskt malignt syndrom eller 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).

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 SIFROL 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 SIFROL depottabletter rekommenderas inte eftersom data saknas för denna patientpopulation. Användning av SIFROL 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 SIFROL har dock inte undersökts.

Pediatrik population

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

Administreringsätt

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

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 SIFROL ökningsfasen vid kombinationsbehandling med levodopa. Om dyskinesier uppträder bör dosen levodopa minskas.

Dystoni

Axial dystoni som innefattar antecollis, kamptokormi och pleurotonus (Pisa-syndrom) har ibland rapporterats för patienter med Parkinsons sjukdom efter behandlingsstart eller stegvis dosökning av pramipexol. Även om dystoni kan vara ett symptom på Parkinsons sjukdom har 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 SIFROL. Patienter som har upplevt somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande ska avstå från bilkörning och användning av maskiner under behandling med SIFROL. Dessutom bör en minskning av dosen eller 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 SIFROL. 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).

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 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 SIFROL depottabletter. Om patienter rapporterar en sådan observation ska läkaren bedöma patientens behandlingssvar 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 SIFROL.

Kombination med levodopa

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

På grund av möjliga additiva effekter bör patienter rådas till försiktighet vid användning av andra sederande läkemedel eller alkohol i kombination med pramipexol (se avsnitt Varningar och försiktighet, Trafik och Biverkningar).

Antipsykotiska läkemedel

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol skall undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet), 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 (se avsnitt Prekliniska uppgifter). SIFROL ska användas under graviditet endast om det är absolut nödvändigt, dvs. om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

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 SIFROL inte användas under amning. Om behandlingen anses nödvändig, ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Inga studier avseende effekten på fertilitet hos människa har utförts. I djurstudier påverkade pramipexol östrogenkcykeln och reducerade fertiliteten hos honor, vilket kan förväntas av dopaminagonister. Dock indikerade dessa studier inte någon direkt eller indirekt skadlig effekt på manlig fertilitet.

Trafik

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

Hallucinationer och somnolens kan förekomma.

Patienter som behandlas med SIFROL och råkar ut för somnolens och/eller plötsliga episoder av insomnande ska instrueras att avstå från bilkörning eller aktiviteter vid vilka sänkt medvetandegrad kan utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död, (t ex användning av maskiner) till dess sådana upprepade episoder och somnolens har upphört (se även avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner och Biverkningar).

Biverkningar

Baserat på en analys av poolade 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 (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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			pneumoni		
Endokrina systemet			inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹		
Psykiska störningar		insomni hallucinationer	tvångsmässigt köpbeteende	mani	

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1000)	Ingen känd frekvens
		onormala drömmar förvirring beteendemässiga symtom på störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende	patologiskt spelberoende rastlöshet hypersexualitet, vanföreställningar störningar av libido paranoia delirium hetsättning 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		
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 administreringsstället		trötthet perifert ödem			utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta
Undersökningar		viktminskning inklusive minskad aptit	viktökning		

¹ 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 (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Störningar av libido

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

Störd impuls kontroll

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

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

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

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet vid Parkinsons sjukdom

Hos patienter leder behandling med pramipexol till symtomförbättring vid idiopatisk Parkinsons sjukdom. Placebokontrollerade kliniska studier inkluderade ca 1800 patienter i Hoehn och Yahr stadium I-V som behandlades med pramipexol. Ungefär 1 000 av dessa patienter hade framskriden sjukdom med motoriska störningar och behandlades även med levodopa.

I kontrollerade kliniska studier kvarstod den kliniska effekten av pramipexol under ca 6 månader vid tidig och sen Parkinsons sjukdom. I öppna fortsättningsstudier under mer än 3 år fann man inga tecken på avtagande effekt. I en kontrollerad dubbelblind klinisk studie som pågick i 2 år, ledde initial behandling med pramipexol till signifikant fördröjning av rörelsekomplikationer och deras frekvens minskade jämfört med initial behandling med levodopa. Denna försening av rörelsekomplikationer med pramipexol ska vägas mot en större förbättring av rörelseförmågan med levodopa (mätt som genomsnittlig förändring av UPDRS-värdet). Den totala incidensen av hallucinationer och somnolens under upptitreringsfasen var generellt sett högre i pramipexolgruppen. Vid underhållsbehandling sågs dock inte någon signifikant skillnad. Dessa uppgifter bör beaktas vid påbörjande av pramipexolbehandling hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Säkerheten och effekten hos SIFROL 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.

SIFROL 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. SIFROL 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 SIFROL 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 SIFROL tabletter till SIFROL 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 SIFROL 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 SIFROL 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 SIFROL för alla grupper av den pediatrika populationen för Parkinsons sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

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 SIFROL depottabletter som gavs en gång dagligen och SIFROL tabletter som gavs tre gånger dagligen.

Administrering en gång dagligen av SIFROL 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 SIFROL 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 SIFROL 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 SIFROL 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

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

SIFROL 0,26 mg depottabletter

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

SIFROL 0,52 mg depottabletter

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

SIFROL 1,05 mg depottabletter

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

SIFROL 1,57 mg depottabletter

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

SIFROL 2,1 mg depottabletter

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

SIFROL 2,62 mg depottabletter

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

SIFROL 3,15 mg depottabletter

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 nedan.

Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos 2208

Majsstärkelse

Karbomer 941

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Pramipexol

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

Nedbrytning: Pramipexol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Pramipexol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Predicted Environmental Concentration (PEC):

PEC is calculated according to the following formula:

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

Where:

A = 5.1248 kg pramipexol (corresponding to 7,2795 kg pramipexoldihydrokloridmonohydrat total sold amount API in Sweden year 2018, 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

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depottablett med fördröjd frisättning.

Förpackningsinformation

Depottablett 0,26 mg Tabletterna är vita till benvita, runda med fasade kanter och har kod inpräglad (kod P1) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagsymbol på andra sidan. 9,0 x 9,0 mm utan skåra
100 tablett(er) blister, 307:10, F

30 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

Depottablett 0,52 mg Tabletterna är vita till benvita, runda med fasade kanter och har kod inpräglad (kod P2) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan. 10,0 x 10,0 mm utan skåra

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

30 tablett(er) blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

Depottablett 1,05 mg Tabletterna är vita till benvita, ovala och har kod inpräglad (kod P3) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan. 6,5 x 14,0 mm utan skåra

100 tablett(er) blister, 1098:15, F

Depottablett 2,1 mg Tabletterna är vita till benvita, ovala och har kod inpräglad (kod P4) på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan. 7,0 x 15,0 mm utan skåra

100 tablett(er) blister, 2138:55, F