PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Pramipexole Orion 0,088 mg tabletter
Pramipexole Orion 0,18 mg tabletter
Pramipexole Orion 0,35 mg tabletter
Pramipexole Orion 0,7 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Pramipexole Orion 0,088 mg tabletter inneholder 0,088 mg pramipeksolbase (tilsvarer 0,125 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat)
Pramipexole Orion 0,18 mg tabletter inneholder 0,18 mg pramipeksolbase (tilsvarer 0,25 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat)
Pramipexole Orion 0,35 mg tabletter inneholder 0,35 mg pramipeksolbase (tilsvarer 0,5 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat)
Pramipexole Orion 0,7 mg tabletter inneholder 0,7 mg pramipeksolbase (tilsvarer 1,0 mg pramipeksoldihydrokloridmonohydrat)

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

Styrke (mg base)	Utseende
0,088	hvite, runde, flate tabletter (diameter: ca. 6,5 mm)
0,18	hvite, bikonvekse, avlange tabletter med delestrek på begge sider (størrelse: ca. 8 mm × 4 mm)
0,35	hvite, bikonvekse, avlange tabletter med delestrek på begge sider (størrelse: ca. 11,1 mm × 5,6 mm)
0,7	hvite, runde, flate tabletter med delestrek på den ene siden (diameter: ca. 9 mm)

Pramipexole Orion 0,18 mg, 0,35 mg, 0,7 mg tabletter:
Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Pramipexole Orion er indisert til voksne for behandling av tegn og symptomer på idiopatisk Parkinsons sykdom, alene (uten levodopa) eller i kombinasjon med levodopa, dvs. gjennom hele sykdomsforløpet til sene stadier der effekten av levodopa avtar eller varierer og fluktuasjoner i terapeutisk effekt oppstår (”end of dose-” eller ”on/off”- fluktuasjoner).

Pramipexole Orion er indisert til voksne for symptomatisk behandling ved moderat til alvorlig idiopatisk restless legs syndrom i doser på opptil 0,54 mg base (0,75 mg salt) (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Parkinsons sykdom

Den daglige dosen fordeles på tre like doser.

Behandlingsstart
Dosen økes gradvis hver 5. – 7. dag fra en startdose på 0,264 mg base (0,375 mg salt) daglig. Dosen bør titreres for å oppnå maksimal terapeutisk effekt uten at pasientene får uakseptable bivirkninger.

Regime for doseøkning for Pramipexole Orion				
Uke	Dose (mg base)	Total daglig dose (mg base)	Dose (mg salt)	Total daglig dose (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

Dersom en ytterligere doseøkning er nødvendig, bør daglig dose økes med 0,54 mg base (0,75 mg salt) ukentlig opp til maksimal daglig dose på 3,3 mg base (4,5 mg salt).
Det må imidlertid påpekes at det er økt forekomst av somnolens ved doser over 1,5 mg (salt) daglig (se pkt. 4.8).

Vedlikeholdsbehandling
Den individuelle daglige dosen av pramipeksol bør være i området 0,264-3,3 mg base (0,375-4,5 mg salt). I pivotale studier ble det ved doseøkning observert effekt fra og med en daglig dose på 1,1 mg base (1,5 mg salt). Ytterligere dosejustering bør foretas på bakgrunn av klinisk respons og forekomst av bivirkninger. I kliniske studier ble ca. 5 % av pasientene behandlet med doser lavere enn 1,1 mg base (1,5 mg salt). Ved fremskreden Parkinsons sykdom kan høyere daglige doser enn 1,1 mg base (1,5 mg salt) daglig være hensiktsmessig hos pasienter hvor en reduksjon av levodopadosen er ønskelig. Det anbefales å redusere levodopadosen både ved doseøkning og ved vedlikeholdsbehandling med Pramipexole Orion, avhengig av den enkelte pasients respons (se pkt. 4.5).

Seponering av behandlingen
Brå seponering av dopaminerg behandling kan føre til nevroleptisk malignt syndrom eller dopaminagonist seponeringssyndrom. Pramipeksol bør derfor seponeres gradvis med 0,54 mg base (0,75 mg salt) pr. dag til den daglige dosen er redusert til 0,54 mg base (0,75 mg salt). Deretter bør dosen reduseres med 0,264 mg base (0,375 mg salt) pr. dag (se pkt. 4.4). Dopaminagonist seponeringssyndrom kan likevel forekomme under nedtrapping, og en midlertidig økning av dosen kan være nødvendig før nedtrappingen gjenopptas (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon
Utskillelse av pramipeksol avhenger av nyrefunksjonen. Følgende doseringsregime foreslås ved behandlingsstart:

- Hos pasienter med kreatininclearance > 50 ml/minutt kreves ingen reduksjon av den daglige dosen eller doseringsfrekvens.
- Hos pasienter med kreatininclearance i området 20-50 ml/minutt bør den daglige startdosen med Pramipexole Orion fordeles på to doser, og starte med 0,088 mg base (0,125 mg salt) to ganger daglig (0,176 mg base /0,25 mg salt daglig). Maksimal daglig dose på 1,57 mg pramipeksolbase (2,25 mg salt) skal ikke overskrides.
- Hos pasienter med kreatininclearance < 20 ml/minutt bør daglig dose med Pramipexole Orion gis som én enkeltdose, og starte med 0,088 mg base (0,125 mg salt) daglig. Maksimal daglig dose på 1,1 mg pramipeksolbase (1,5 mg salt) skal ikke overskrides.

Hvis nyrefunksjonen reduseres under vedlikeholdsbehandling bør daglig dose Pramipexole Orion reduseres med samme prosentandel som reduksjonen i kreatininclearance, dvs. hvis kreatininclearance reduseres med 30 %, reduseres daglig dose Pramipexole Orion med 30 %. Daglig dose kan fordeles på to doser hvis kreatininclearance er 20-50 ml/minutt, og gis som én enkelt daglig dose hvis kreatininclearance er < 20 ml/minutt.

Nedsatt leverfunksjon
Dosejustering er sannsynligvis ikke nødvendig hos pasienter med leversvikt, da ca. 90 % av absorbert virkestoff skilles ut via nyrene. Mulig påvirkning av nedsatt leverfunksjon på pramipeksols farmakokinetikk er imidlertid ikke undersøkt.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Pramipexole Orion hos barn under 18 år har ikke vært undersøkt. Det er ingen relevant bruk av Pramipexole Orion hos den pediatriske populasjonen ved Parkinsons sykdom.

Restless legs syndrom

Anbefalt startdose av Pramipexole Orion er 0,088 mg base (0,125 mg salt) daglig, 2-3 timer før sengetid. Hos pasienter som krever ytterligere symptomlindring, kan dosen økes hver 4.-7. dag til maksimalt 0,54 mg base (0,75 mg salt) pr. dag (som vist i tabellen under).

Dosering av Pramipexole Orion		
Titrerings-trinn	En gang daglig, kveldsdose (mg base)	En gang daglig, kveldsdose (mg salt)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* ved behov		

Pasientens respons bør evalueres etter 3 måneders behandling og behovet for å fortsette behandlingen bør vurderes. Hvis behandlingen avbrytes i mer enn noen få dager, bør den gjenopptas med dosetitrering som beskrevet ovenfor.

Seponering av behandlingen
Siden døgndosen ved restless legs syndrom ikke vil overskride 0,54 mg base (0,75 mg salt) kan behandlingen med Pramipexole Orion seponeres uten nedtrapping. I en 26 ukers placebokontrollert studie ble det observert tilbakefall av RLS symptomer (forverring av alvorlighetsgrad av symptomene sammenlignet med baseline) hos 10 % av pasientene (14 av 135) etter brå seponering av behandlingen. Effekten var lik ved alle doser.

Nedsatt nyrefunksjon
Eliminasjonen av pramipeksol er avhengig av nyrefunksjonen. Hos pasienter med kreatininclearance over 20 ml/minutt kreves ingen reduksjon av døgndosen.
Bruk av pramipeksol er ikke undersøkt hos hemodialyse-pasienter eller hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon
Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon kreves ingen dosereduksjon da ca. 90 % av absorbert virkestoff skilles ut gjennom nyrene.

Pediatrisk populasjon
Pramipexole Orion er ikke anbefalt til barn eller ungdom under 18 år på grunn av manglende data vedrørende sikkerhet og effekt.

Tourettes syndrom

Pediatrisk populasjon
Pramipexole Orion anbefales ikke til barn og ungdom under 18 år, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått i denne populasjonen. Pramipexole Orion skal ikke brukes av barn og ungdom med Tourettes syndrom pga. en negativ nytte/risiko-balanse for denne sykdommen (se pkt. 5.1).

Administrasjonsmåte
Tablettene tas peroralt, svelges med vann og kan tas sammen med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved forskrivning av Pramipexole Orion til en pasient med Parkinsons sykdom og nedsatt nyrefunksjon, anbefales en dosereduksjon i henhold til pkt. 4.2.

Hallusinasjoner
Hallusinasjoner er en kjent bivirkning ved behandling med dopaminagonister og levodopa. Pasientene bør informeres om at hallusinasjoner (oftest visuelle) kan forekomme.

Dyskinesi
Ved kombinasjonsbehandling med levodopa ved fremskreden Parkinsons sykdom, kan dyskinesi forekomme under initial titrering med Pramipexole Orion. Dersom dette oppstår, bør levodopadosen reduseres.

Dystoni
Aksial dystoni inkludert antecollis, kamptokormi og pleurototonus (Pisa-syndrom) har av og til blitt rapportert hos pasienter med Parkinsons sykdom ved oppstart eller gradvis økning av pramipeksoldosen. Selv om dystoni kan være et symptom på Parkinsons sykdom, har symptomene hos disse pasientene bedret seg etter nedtrapping eller seponering av pramipeksol. Dersom dystoni inntreffer, bør det dopaminerge legemiddelregimet evalueres og en justering av pramipeksoldosen bør vurderes.

Plutselig innsettende søvn og somnolens
Pramipeksol har vært forbundet med somnolens og plutselig innsettende søvnepisoder, spesielt hos pasienter med Parkinsons sykdom. Plutselig innsettende søvn under daglige gjøremål, enkelte ganger uten at pasienten har merket varselsymptomer er rapportert som mindre vanlig. Pasientene må informeres om dette og rådes til å vise forsiktighet ved bilkjøring og bruk av maskiner under behandling med Pramipexole Orion. Pasienter som har opplevd somnolens og/eller en plutselig innsettende søvnepisode må ikke kjøre bil eller betjene maskiner. Videre bør dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes. På grunn av mulige additive effekter må forsiktighet utvises når pasienter tar andre sederende legemidler eller bruker alkohol sammen med pramipeksol (se pkt. 4.5, 4.7 og 4.8).

Impulskontrollforstyrrelser
Pasienter bør kontrolleres regelmessig med hensyn på utvikling av impulskontrollforstyrrelser. Pasienter og omsorgspersoner bør gjøres oppmerksom på at adferdssymptomer på impulskontrollforstyrrelser som patologisk spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising, kan opptre hos pasienter som behandles med dopaminagonister, inkludert pramipeksol. Dersom pasienten utvikler slike symptomer bør dosereduksjon/gradvis seponering vurderes.

Mani og delirium
Pasienter bør kontrolleres regelmessig for utvikling av mani og delirium. Pasienter og omsorgsytere bør gjøres oppmerksom på at mani og delirium kan forekomme hos pasienter som behandles med pramipeksol. Dosereduksjon/gradvis seponering bør vurderes dersom slike symptomer oppstår.

Pasienter med psykotiske lidelser
Pasienter med psykotiske lidelser bør behandles med dopaminagonister kun dersom behandlingens potensielle nytte oppveier risikoen.
Samtidig administrering av antipsykotika og pramipeksol bør unngås (se pkt. 4.5).

Oftalmologisk kontroll
Oftalmologisk kontroll anbefales regelmessig eller dersom synsforstyrrelser oppstår.

Alvorlig kardiovaskulær sykdom
Forsiktighet bør utvises ved alvorlig kardiovaskulær sykdom. Det anbefales at blodtrykket kontrolleres, spesielt ved behandlingsstart, da en generell risiko for postural hypotensjon er forbundet med dopaminerg behandling.

Malignt nevroleptikasyndrom
Symptomer som tyder på malignt nevroleptikasyndrom er rapportert ved brå seponering av dopaminerg behandling (se pkt. 4.2).

Dopaminagonist seponeringssyndrom (DAWS)
DAWS har blitt rapportert med dopaminagonister, inkludert pramipeksol (se pkt. 4.8). Ved seponering av behandling hos pasienter med Parkinsons sykdom bør pramipeksol trappes ned gradvis (se pkt. 4.2). Begrensede data antyder at pasienter med impulskontrollforstyrrelser og de som får høy døgndose og/eller høye kumulative doser av dopaminagonister, kan ha høyere risiko for å utvikle DAWS. Seponeringssymptomer kan inkludere apati, angst, depresjon, fatigue, svetting og smerter, og responderer ikke på levodopa. Pasientene bør informeres om mulige seponeringssymptomer før nedtrapping og seponering av pramipeksol. Pasientene bør overvåkes nøye under nedtrapping og seponering. Ved alvorlige og/eller vedvarende seponeringssymptomer, kan midlertidig readministrering av laveste effektive dose pramipeksol vurderes.

Økning av plager
Rapporter fra litteraturen antyder at behandling av restless legs syndrom med dopaminerge legemidler kan føre til økning av plagene. Økningen består i opptreden av symptomene tidligere om kvelden (eller også om ettermiddagen), økte symptomer, og en spredning av symptomene til andre ekstremiteter. Økning av plager ble undersøkt spesielt i en 26 ukers kontrollert klinisk studie. Økning ble observert hos 11,8 % av pasientene i pramipeksolgruppen (N = 152) og 9,4 % av pasientene i placebogruppen (N = 149). Kaplan-Meier analyse av tid til økning viste ingen signifikant forskjell mellom pramipeksol og placebogruppen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Plasmaproteinbinding
Pramipeksol bindes i svært liten grad til plasmaproteiner (< 20 %) og metaboliseres i liten grad hos mennesker. Interaksjoner med andre legemidler som påvirker plasmaproteinbindingen eller eliminering ved metabolisering er derfor usannsynlig. Da antikolinergika hovedsakelig elimineres ved metabolisering er potensialet for interaksjon begrenset, selv om en interaksjon med antikolinergika ikke er undersøkt. Det er ingen farmakokinetisk interaksjon med selegilin og levodopa.

Hemmere av/forbindelser som konkurrerer om aktiv utskillelse i nyrene
Cimetidin reduserte nyreclearance av pramipeksol med ca. 34 %, sannsynligvis ved hemming av det kationiske sekretoriske transportsystem i nyretubuli. Legemidler som hemmer denne aktive utskillelsen via nyrene eller som elimineres på denne måten, som cimetidin, amantadin, meksiletin, zidovudin, cisplatin, kinin og prokainamid, kan gi interaksjon med pramipeksol som kan resultere i

redusert clearance av pramipeksol. En reduksjon av pramipeksoldosen bør vurderes når disse legemidlene gis samtidig med Pramipexole Orion.

Kombinasjon med levodopa
Når Pramipexole Orion gis i kombinasjon med levodopa, anbefales det å redusere levodopadosen og holde dosen av andre antiparkinsonmidler konstant mens Pramipexole Orion-dosen økes.

På grunn av mulige additive effekter bør forsiktighet utvises når pasienten tar andre sederende legemidler eller bruker alkohol samtidig med pramipeksol (se pkt. 4.4, 4.7 og 4.8).

Antipsykotika
Samtidig administrering av antipsykotika og pramipeksol bør unngås, f.eks. dersom antagonistisk effekt kan forventes (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Effekten på graviditet og amming er ikke undersøkt hos mennesker. Pramipeksol var ikke teratogent hos rotte og kanin, men var embryotoksisk i rotte ved maternalt toksiske doser (se pkt. 5.3). Pramipexole Orion skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig, dvs. dersom den potensielle fordelen av behandlingen oppveier risikoen for fosteret.

Amming
Siden behandling med pramipeksol hemmer utskillelsen av prolaktin hos mennesker, kan en hemming av morsmelkproduksjonen forventes. Utskillelse av pramipeksol i morsmelk er ikke undersøkt hos kvinner. Hos rotter var konsentrasjonen av virkestoffrelatert radioaktivitet høyere i morsmelk enn i plasma.
På grunn av manglende data fra mennesker, bør Pramipexole Orion ikke brukes under amming. Dersom bruk likevel ikke kan unngås, bør amming avbrytes.

Fertilitet
Det er ikke utført humane fertilitetsstudier vedrørende effekt. Som forventet av en dopaminagonist, påvirket pramipeksol brunstperioden og reduserte fertiliteten hos hunndyr i dyrestudier. Disse studiene viste imidlertid ingen direkte eller indirekte skadelig effekt med hensyn til fertilitet hos hanndyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Pramipexole Orion kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Hallusinasjoner eller somnolens kan forekomme.

Pasienter som behandles med Pramipexole Orion og opplever somnolens og/eller plutselige søvnepisoder, må informeres om at de må avstå fra å kjøre bil eller delta i andre aktiviteter hvor nedsatt oppmerksomhet kan medføre risiko for alvorlig skade eller død for dem selv eller andre (f.eks. betjening av maskiner), inntil slike tilbakevendende episoder og somnolens har forsvunnet (se også pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

4.8 Bivirkninger

Basert på en analyse av samlede placebokontrollerte studier som omfattet totalt 1923 pasienter behandlet med pramipeksol og 1354 pasienter behandlet med placebo, ble bivirkninger rapportert hyppig i begge gruppene. 63 % av pasientene i pramipeksolgruppen og 52 % av pasientene i placebogruppen rapporterte minst én bivirkning.

De fleste av bivirkningene starter vanligvis tidlig i behandlingen, og de fleste synes å forsvinne selv ved vedvarende behandling.

Innenfor organsystemene er bivirkningene angitt etter frekvens (antall pasienter som forventes å få reaksjonen) i henhold til følgende kategorier: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

De vanligst rapporterte bivirkningene ved Parkinsons sykdom

De vanligst rapporterte bivirkningene (≥ 5 %) hos pasienter med Parkinsons sykdom, hyppigere ved pramipeksolbehandling enn ved placebo, var kvalme, dyskinesi, hypotensjon, svimmelhet, somnolens, insomni, obstipasjon, hallusinasjoner, hodepine og fatigue. Det er en økt forekomst av somnolens ved doser > 1,5 mg pramipeksolsalt daglig (se pkt. 4.2). I kombinasjon med levodopa forekom dyskinesi hyppigere. Hypotensjon kan forekomme ved behandlingsstart, spesielt hvis pramipeksol titreres for raskt.

Tabell 1: Parkinsons sykdom

Organklasse	**Svært vanlige (≥ 1/10)**	**Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)**	**Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)**	**Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000**	**Ikke kjent**
Infeksiøse og parasittære sykdommer			pneumoni[1]		
Endokrine sykdommer			uhensiktsmessig forhøyet sekresjon av antidiuretisk hormon[1]		
Psykiatriske lidelser		insomnia, hallusinasjoner, unormale drømmer, forvirring, symptomer på impulskontrollforstyrrelser og tvangshandlinger	kompulsiv shopping, patologisk spillavhengighet, rastløshet, hyperseksualitet, vrangforestillinger, libidoforstyrrelser, paranoia, delirium, overspising[1], hyperfagi[1]	mani	
Nevrologiske sykdommer	somnolens, svimmelhet, dyskinesier	hodepine	plutselig innsettende søvnepisoder, amnesi, hyperkinesi, synkope		
Øyesykdommer		svekket syn, inkludert diplopi, tåkesyn. redusert synsskarphet			
Hjertesykdommer			hjertesvikt[1]		
Karsykdommer		hypotensjon			
Sykdommer i			dyspné,		

respirasjonsorgan er, thorax og mediastinum			hikke		
Gastrointestinale sykdommer	kvalme	obstipasjon, oppkast			
Hud- og underhudssykdommer			hypersensitivitet, pruritus, hudutslett		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		fatigue, perifert ødem			dopaminagonist seponeringssyndrom, inkludert apati, angst, depresjon, fatigue, svetting og smerter
Undersøkelser		vekttap, inkludert nedsatt appetitt	vektøkning		

[1]Denne bivirkningen er observert etter markedsføring. Med 95 % sannsynlighet er frekvenskategorien ikke høyere enn mindre vanlig, men kan være lavere. En nøyaktig frekvensestimering er ikke mulig siden bivirkningen ikke forekom i en klinisk utprøvningsdatabase med 2762 pasienter med Parkinsons sykdom behandlet med pramipeksol.

De vanligst rapporterte bivirkningene ved restless legs syndrom

De vanligst rapporterte bivirkningene (≥ 5 %) hos pasienter med restless legs syndrom behandlet med pramipeksol var kvalme, hodepine, svimmelhet og fatigue. Kvalme og fatigue ble hyppigere rapportert hos kvinner behandlet med pramipeksol (henholdsvis 20,8 % og 10,5 %) enn hos menn (henholdsvis 6,7 % og 7,3 %)

Tabell 2: Restless legs syndrom

Organklasse	**Svært vanlige (≥ 1/10)**	**Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)**	**Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)**	**Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000**
Infeksiøse og parasittære sykdommer			pneumoni[1]	
Endokrine sykdommer			uhensiktsmessig forhøyet sekresjon av antidiuretisk hormon[1]	
Psykiatriske lidelser		insomni, unormale drømmer	rastløshet, forvirring, hallusinasjoner, libidoforstyrrelser, vrangforestillinger[1], hyperfagi[1], paranoia[1], mani[1], delirium[1], symptomer på impulskontrollforstyrrelser og tvangshandlinger[1] (som kompulsiv shopping, patologisk spillavhengighet, hyperseksualitet og overspising)	
Nevrologiske sykdommer		hodepine, svimmelhet,	plutselig innsettende søvnepisoder, synkope,	

Organklasse	**Svært vanlige (≥ 1/10)**	**Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)**	**Mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100)**	**Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000**
		somnolens	dyskinesier, amnesi[1], hyperkinesi[1]	
Øyesykdommer			svekket syn, inkludert redusert synsskarphet, diplopi, tåkesyn	
Hjertesykdommer			hjertesvikt[1]	
Karsykdommer			hypotensjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			dyspné, hikke	
Gastrointestinale sykdommer	kvalme	obstipasjon, oppkast		
Hud- og underhudssykdommer			hypersensitivitet, pruritus, utslett	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		fatigue	perifert ødem	dopaminagonist seponerings-syndrom, inkludert apati, angst, depresjon, fatigue, svetting og smerter
Undersøkelser			vekttap, inkludert nedsatt apetitt, vektøkning	

[1]Denne bivirkningen er observert etter markedsføring. Med 95 % sannsynlighet er frekvenskategorien ikke høyere enn mindre vanlig, men kan være lavere. En nøyaktig frekvensestimering er ikke mulig siden bivirkningen ikke forekom i en klinisk utprøvningsdatabase med 1395 pasienter med restless legs syndrom behandlet med pramipeksol.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Somnolens
Pramipeksol er ofte forbundet med somnolens og har i mindre vanlige tilfeller vært forbundet med uttalt somnolens på dagtid samt plutselig innsettende søvnepisoder (se også pkt. 4.4).

Libidoforstyrrelser
Pramipeksol kan mindre vanlig være forbundet med libidoforstyrrelser (økt eller redusert).

Impulskontrollforstyrrelser
Patologisk spillavhengighet, økt libido, hyperseksualitet, tvangsmessig forbruk av penger eller innkjøp, overspising og tvangsmessig spising kan opptre hos pasienter som behandles med dopaminagonister, inkludert pramipeksol (se pkt. 4.4).

I en retrospektiv, screening og case-control tverrsnittsstudie med 3090 pasienter med Parkinsons sykdom, hadde 13,6 % av alle pasienter som fikk dopaminerg eller ikke-dopaminerg behandling symptomer på en impulskontrollforstyrrelse i løpet av de siste 6 månedene. Observerte manifestasjoner omfatter patologisk spillavhengighet, tvangsmessig innkjøp, overspising og kompulsiv seksuell atferd (hyperseksualitet). Mulige uavhengige risikofaktorer for impulskontrollforstyrrelser omfattet dopaminerg behandling og høyere doser ved dopaminerg behandling, lavere alder (≤ 65 år), sivilstatus ugift og selvrapportert familiehistorie med spilleproblemer.

Dopaminagonist seponeringssyndrom
Ikke-motoriske bivirkninger kan forekomme ved nedtrapping eller seponering av dopaminagonister, inkludert pramipeksol. Symptomer inkluderer apati, angst, depresjon, fatigue, svetting og smerter (se pkt. 4.4).

Hjertesvikt
Hjertesvikt er rapportert i kliniske studier og etter markedsføring hos pasienter behandlet med pramipeksol. I en farmakoepidemiologisk studie kunne bruk av pramipeksol forbindes med økt risiko for hjertesvikt sammenlignet med ingen bruk av pramipeksol (observert risiko ratio 1,86; 95 % KI, 1,21-2,85).

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Det er ingen klinisk erfaring med massiv overdose. De forventede bivirkninger relateres til den farmakodynamiske profilen for en dopaminagonist, inkludert kvalme, oppkast, hyperkinesi, hallusinasjoner, agitasjon og hypotensjon. Det er ingen kjent antidot ved overdose av en dopaminagonist. Ved tegn på stimulering av sentralnervesystemet kan et nevroleptikum være indisert. Behandling av overdosering kan kreve generell støttende behandling med magetømming, intravenøs væskebehandling, administrering av aktivt kull og EKG-overvåkning.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antiparkinsonmidler, dopaminagonister, ATC-kode: N04B C05

Virkningsmekanisme
Pramipeksol er en dopaminagonist som bindes med høy selektivitet og spesifisitet til D_2-undergruppen av dopaminreseptorer, med særlig affinitet til D_3-reseptorer, og har full intrinsisk aktivitet.

Pramipeksol demper parkinsonrelaterte motoriske mangler ved å stimulere dopaminreseptorene i striatum. Dyreforsøk har vist at pramipeksol hemmer dopaminsyntese, -frigjøring og -omsetning.

Pramipeksols virkningsmekanisme ved restless legs syndrom er ukjent. Nevrofarmakologiske funn tyder primært på at det dopaminerge systemet er involvert.

Farmakodynamiske effekter
En doseavhengig reduksjon i prolaktin er sett hos frivillige forsøkspersoner. I en klinisk studie med friske frivillige, hvor pramipeksol depottabletter ble titrert raskere enn anbefalt (hver tredje dag) opp til en daglig dose på 3,15 mg pramipeksolbase (4,5 mg salt), ble det sett en økning i blodtrykk og hjerterytme. Slike effekter er ikke sett i pasientstudier.

Klinisk effekt og sikkerhet ved Parkinsons sykdom
Pramipeksol demper tegn og symptomer ved idiopatisk Parkinsons sykdom. Placebo-kontrollerte kliniske studier inkluderte ca. 1800 pasienter behandlet med pramipeksol i Hoehn og Yahr stadium I – V. Av disse var ca. 1000 av pasientene i et mer fremskredent sykdomsstadium, fikk samtidig behandling med levodopa og hadde motoriske komplikasjoner.

I kontrollerte kliniske studier vedvarte effekten av pramipeksol i ca. 6 måneder ved tidlig og fremskreden Parkinsons sykdom. Åpne oppfølgingsstudier med mer enn tre års varighet viste ingen tegn på avtagende effekt.

I en kontrollert, dobbeltblind, klinisk studie med to års varighet, forsinket initial behandling med pramipeksol oppstart av motoriske komplikasjoner signifikant, og reduserte forekomsten sammenlignet med initial behandling med levodopa. Denne forsinkelsen av motoriske komplikasjoner med pramipeksol bør vurderes mot en mer uttalt bedring i motorisk funksjon med levodopa (målt ved gjennomsnittlig forandring i UPDRS score). Den totale insidensen av hallusinasjoner og somnolens var generelt høyere i opptrappingsfasen i pramipeksolgruppen. Det var imidlertid ingen signifikant forskjell i vedlikeholdsfasen. Disse forholdene bør vurderes ved oppstart av pramipeksolbehandling hos pasienter med Parkinsons sykdom.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med pramipeksol i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved Parkinsons sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Klinisk effekt og sikkerhet ved restless legs syndrom
Effekten av pramipeksol ble vurdert i fire placebo-kontrollerte kliniske studier hos ca. 1000 pasienter med moderat til svært alvorlig idiopatisk restless legs syndrom.

De primære effektparametrene var gjennomsnittlig endring fra baseline i Restless Legs Syndrome Rating Scale (IRLS) og Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). For begge de primære endepunktene ble det observert statistisk signifikante forskjeller for pramipeksol dosegruppene 0,25 mg, 0,5 mg og 0,75 mg pramipeksolsalt sammenlignet med placebo. Etter 12 ukers behandling var det bedring fra baseline i IRLS score fra 23,5 til 14,1 poeng for placebo og fra 23,4 til 9,4 poeng for pramipeksol (kombinerte doser). Justert gjennomsnittlig forskjell var -4,3 poeng (KI 95 % -6,4; -2,1 poeng, $p<0,0001$). CGI-I respondsrater (bedret, betydelig bedret) var 51,2 % og 72,0 % for henholdsvis placebo og pramipeksol (forskjell 20 % KI 95 %: 8,1 %; 31,8 %, $p<0,0005$). Effekt ble observert etter en ukes behandling med 0,088 mg base (0,125 mg salt) pr. dag.

I en placebo-kontrollert polysomnografi-studie over 3 uker reduserte pramipeksol signifikant antall periodiske benbevegelser i løpet av natten.

Langtidseffekter ble evaluert i en placebokontrollert klinisk studie. Etter 26 ukers behandling var det en justert gjennomsnittlig reduksjon i IRLS total score på 13,7 og 11,1 poeng i henholdsvis pramipeksol- og placebogruppen, med statistisk signifikant ($p = 0,008$) gjennomsnittlig behandlingsforskjell på -2,6. CGI-I responsrater (mye forbedret, svært mye forbedret), var 50,3 % (80/159) og 68,5 % (111/162) for henholdsvis placebo og pramipeksol ($p = 0,001$), tilsvarende ”number needed to treat” (NNT) på 6 pasienter (95 % KI: 3,5, 13,4).

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med pramipeksol i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved restless legs syndrom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Klinisk effekt og sikkerhet ved Tourettes syndrom
Effekten av pramipeksol (0,0625-0,5 mg/dag) hos pedriatiske pasienter i alderen 6-17 år med Tourettes syndrom ble evaluert i en 6 ukers, dobbeltblind, randomisert, placebo-kontrollert studie med fleksibel dosering. Totalt ble 63 pasienter randomisert (43 til pramipeksol, 20 til placebo). Det primære endepunktet var endring fra baseline på Total Tic Score (TTS) på Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Ingen endringer ble observert i pramipeksolgruppen sammenlignet med placebogruppen verken for det primære endepunktet eller for noen av de sekundære effektendepunktene, inkludert YGTSS total score, Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I) eller Clinical Global Impressions of Severity of Illness (CGI-S). Følgende bivirkninger oppsto hos minst 5 % av pasientene i pramipeksolgruppen og

oftere blant pramipeksolbehandlede pasienter enn pasienter som fikk placebo: hodepine (27,9 %, placebo 25,0 %), søvnighet (7,0 %, placebo 5,0 %), kvalme (18,6 %, placebo 10,0 %), oppkast (11,6 %, placebo 0,0 %), øvre abdominale smerter (7,0 %, placebo 5,0 %), ortostatisk hypotensjon (9,3 %,placebo 5,0 %), myalgi (9,3 %, placebo 5,0 %), søvnproblemer (7,0 %, placebo 0,0 %), dyspné (7,0 %, placebo 0,0 %) og øvre luftveisinfeksjoner (7,0 %, placebo 5,0 %). Andre signifikante bivirkninger som forvirring, taleproblemer og forverret tilstand førte til seponering av studiemedisin i pramipeksolgruppen (se pkt. 4.2).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Pramipeksol absorberes raskt og fullstendig etter peroral administrering. Den absolutte biotilgjengelighet er større enn 90 % og maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter 1-3 timer. Samtidig administrering av mat reduserte ikke graden av pramipeksolabsorpsjon, men absorpsjonhastigheten ble redusert. Pramipeksol viser lineær kinetikk og liten variasjon i plasmakonsentrasjon mellom pasienter.

Distribusjon
Hos mennesker er proteinbindingen av pramipeksol svært lav (< 20 %) og distribusjonsvolumet stort (400 liter). Høy konsentrasjon i hjernevev er observert hos rotte (ca. 8 ganger høyere enn i plasma).

Biotransformasjon
Pramipeksol metaboliseres kun i liten grad hos mennesker.

Eliminasjon
Den viktigste eliminasjonsveien for pramipeksol er via nyrene i uendret form. Ca. 90 % av ^{14}C-merket dose utskilles gjennom nyrene, mindre enn 2 % i fæces. Total clearance for pramipeksol er ca. 500 ml/minutt, nyreclearance er ca. 400 ml/minutt. Eliminasjonshalveringstiden (t½) varierer fra 8 timer hos yngre til 12 timer hos eldre.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitetsstudier ved gjentatt dosering viser at pramipeksol gir funksjonelle effekter som hovedsakelig involverer CNS og det kvinnelige reproduksjonssystem, noe som sannsynligvis skyldes en forsterket farmakodynamisk effekt av pramipeksol.

Reduksjon i diastolisk og systolisk blodtrykk og hjertefrekvens er sett hos minigris og en tendens til hypotensiv effekt er observert hos ape.

Pramipeksols potensielle effekt på reproduksjonen er undersøkt hos rotte og kanin. Pramipeksol var ikke teratogent i disse dyreartene, men var embryotoksisk hos rotte ved maternalt toksiske doser. På grunn av de valgte dyrearter og det begrensede antall undersøkte parametre er pramipeksols bivirkninger på graviditet og mannlig fertilitet ikke fullstendig klarlagt.

Forsinkelse i seksuell utvikling (dvs. separasjon av preputium og åpning av vagina) ble observert hos rotter. Relevans hos mennesker er ikke kjent.

Pramipeksol var ikke gentoksisk. I en karsinogenitetsstudie utviklet hannrotter leydigcellehyperplasi og adenomer som ble forklart med pramipeksols prolaktinhemmende effekt. Disse funnene er ikke klinisk relevante for mennesker. Samme studie viste også at ved doser på ≥ 2 mg/kg (salt) ble pramipeksol forbundet med retinadegenerasjon hos albinorotte. Dette funnet er ikke observert hos pigmenterte rotter, heller ikke i en to-års karsinogenitetsstudie hos albinomus eller i noen annen undersøkt dyreart.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol (E 421)
Maisstivelse
Hydroksypropylcellulose
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

36 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

6.5 Emballasje (type og innhold)

10 tabletter per OPA/aluminium/PVC/aluminiumblistre.
Esker med 3 eller 10 blistere.

Pakningsstørrelser:
30, 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

0,088 mg: 08-5835
0,18 mg: 08-5836
0,35 mg: 08-5837
0,7 mg: 08-5838

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. februar 2010
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

24.04.2020