

 6. januar 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Pramipexole "Orion", depottabletter**

**0. D.SP.NR.**

 30751

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Pramipexole "Orion"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Pramipexole "Orion" 0,26 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 0,375 mg pramipexol dihydrochloridmonohydrat svarende til 0,26 mg pramipexol.

Pramipexole "Orion" 0,52 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 0,75 mg pramipexol dihydrochloridmonohydrat svarende til 0,52 mg pramipexol.

Pramipexole "Orion" 1,05 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 1,5 mg pramipexol dihydrochloridmonohydrat svarende til 1,05 mg pramipexol.

Pramipexole "Orion" 2,1 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 3 mg pramipexol dihydrochloridmonohydrat svarende til 2,1 mg pramipexol.

Pramipexole "Orion" 2,62 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 3,75 mg pramipexol dihydrochloridmonohydrat svarende til 2,62 mg pramipexol.

Pramipexole "Orion" 3,15 mg depottabletter

Hver depottablet indeholder 4,5 mg pramipexol dihydrochloridmonohydrat svarende til 3,15 mg pramipexol.

*Bemærk:*

I litteraturen refereres til doser af pramipexol i saltformen. Derfor er doseringen anført både som pramipexolbase og som pramipexolsalt (i parentes).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depottabletter

Pramipexole "Orion" 0,26 mg depottabletter

Hvide eller næsten hvide, runde tabletter med flad overflade og skrå kanter præget med 026 på den ene side. Diameteren af tabletten er 9 mm.

Pramipexole "Orion" 0,52 mg depottabletter

Hvide eller næsten hvide, runde og bikonvekse tabletter præget med 052 på den ene side. Diameteren af tabletten er 10 mm.

Pramipexole "Orion" 1,05 mg depottabletter

Hvide eller næsten hvide, runde og bikonvekse tabletter præget med 105 på den ene side. Diameteren af tabletten er 10 mm.

Pramipexole "Orion" 2,1 mg depottabletter

Hvide eller næsten hvide, runde og bikonvekse tabletter præget med 210 på den ene side. Diameteren af tabletten er 10 mm.

Pramipexole "Orion" 2,62 mg depottabletter

Hvide eller næsten hvide, runde og bikonvekse tabletter præget med 262 på den ene side. Diameteren af tabletten er 10 mm.

Pramipexole "Orion" 3,15 mg depottabletter

Hvide eller næsten hvide, runde tabletter med flad overflade og skrå kanter præget med 315 på den ene side. Diameteren af tabletten er 11 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Pramipexole "Orion" er indiceret til voksne til behandling af tegn og symptomer på idiopatisk Parkinsons sygdom. Pramipexole "Orion" kan gives, som monoterapi (uden levodopa) eller i kombination med levodopa under hele sygdomsforløbet og igennem de sene stadier, når virkningen af levodopa klinger af eller bliver ustabil, og svingninger i den terapeutiske virkning opstår (end-of-dose eller "on off" fluktuationer).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Pramipexole "Orion" depottabletter er en en-gang-daglig oral formulering af pramipexol.

*Initialdosis*

Dosis skal øges gradvist hver 5.–7. dag fra en startdosis på 0,26 mg base (0,375 mg salt)/døgn. Forudsat at patienten ikke får uacceptable bivirkninger, skal dosis titreres indtil den maksimale terapeutiske virkning.

|  |
| --- |
| Skema for øgning af dosis for Pramipexole "Orion" depottabletter |
| Uge | Døgndosis (mg base) | Døgndosis (mg salt) |
| 1 | 0,26 | 0,375 |
| 2 | 0,52 | 0,75 |
| 3 | 1,05 | 1,5 |

Hvis en yderligere øgning af den daglige dosis er nødvendig, bør denne øges med 0,52 mg base (0,75 mg salt) ugentligt op til maksimal døgndosis på 3,15 mg base (4,5 mg salt). Man skal være opmærksom på, at hyppigheden af døsighed øges ved doser højere end 1,05 mg base (1,5 mg salt)/dag (se pkt. 4.8).

Patienter, der i forvejen tager Pramipexole "Orion" tabletter, kan fra dag til dag skifte til den samme daglige dosis af Pramipexole "Orion" depottabletter. Afhængigt af patientens terapeutiske respons kan dosis af Pramipexole "Orion" depottabletter justeres efterfølgende (se pkt. 5.1).

*Vedligeholdelsesbehandling*

Den daglige dosis af prampipexol bør være mellem 0,26 mg base (0,375 mg salt) og 3,15 mg base (4,5 mg salt). I kliniske optrapningsstudier sås en virkning allerede ved en daglig dosis på 1,05 mg base (1,5 mg salt). Yderligere dosisjusteringer bør foretages på basis af klinisk respons og forekomst af bivirkninger. Ca. 5 % af patienterne i de kliniske studier blev behandlet med doser mindre end 1,05 mg base (1,5 mg salt). For patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, og hvor en reduktion af levodopadosis er tilsigtet, kan pramipexoldoser højere end 1,05 mg base (1,5 mg salt) i døgnet være nyttig. Det kan anbefales, at levodopadosis reduceres både under dosisstigning og vedligeholdelses­behandling med Pramipexole "Orion", afhængigt af den enkelte patients reaktioner (se pkt. 4.5).

*Manglende dosis*

Hvis patienten glemmer en dosis, bør Pramipexole "Orion" depottabletter tages indenfor 12 timer fra det sædvanlige tidspunkt. Hvis der går mere end 12 timer skal patienten ikke tage den glemte dosis. Den næste dosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt den næste dag.

*Behandlingsophør*

Pludseligt ophør med dopamin-behandling kan føre til udvikling af malignt neuroleptika­syndrom eller dopaminagonist-abstinenssyndrom. Pramipexoldosis bør reduceres med 0,52 mg base (0,75 mg salt) per dag, indtil den daglige dosis er reduceret til 0,52 mg base (0,75 mg salt). Derefter bør dosis reduceres med 0,26 mg base (0,375 mg salt) per dag (se pkt. 4.4). Dopaminagonist-abstinenssyndrom kan stadig forekomme under nedtrapningen, og en midlertidig øgning af dosis kan være nødvendig inden nedtrapningen genoptages (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Eliminationen af pramipexol er afhængig af nyrefunktionen. Følgende dosisregimer foreslås som begyndelsesterapi:

Ved kreatininclearance over 50 ml/min er reduktion af dosis eller doseringshyppighed ikke nødvendig.

Ved kreatininclearance mellem 30 og 50 ml/min bør behandlingen starte med 0,26 mg Pramipexole "Orion" depottabletter hver anden dag. Forsigtighed bør udvises, og omhyggelig vurdering af den terapeutiske respons samt tolerabilitet bør foretages inden dosis optrappes til dosering hver dag efter 1 uge. Hvis yderligere dosisøgning er nødvendig, bør dosis øges med 0,26 mg pramipexolbase/uge op til en maksimal dosis på 1,57 mg pramipexolbase (2,25 mg salt) per dag.

Ved kreatininclearance mindre end 30 ml/min anbefales det ikke at anvende Pramipexole "Orion" depottabletter, da der ikke findes data for denne patientpopulation. Anvendelse af Pramipexole "Orion" tabletter bør overvejes i stedet.

Hvis nyrefunktionen aftager under vedligeholdelsesbehandlingen, bør ovennævnte anbefalinger følges.

*Nedsat leverfunktion*

Dosisreduktion er sandsynligvis ikke nødvendig for patienter med nedsat leverfunktion, da omkring 90 % af det absorberede aktive stof udskilles via nyrerne. Den potentielle indflydelse af nedsat leverfunktion på Pramipexole "Orion"s farmakokinetik kendes ikke.

*Pædiatrisk population*

Pramipexole "Orion"s sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Det er ikke relevant at anvende Pramipexole "Orion" depottabletter hos den pædiatriske population ved indikationen Parkinsons sygdom.

Administration

Tabletterne bør synkes hele med vand og må ikke tygges, deles eller knuses. Tabletterne kan både tages sammen med mad og alene. De bør indtages på samme tidspunkt af dagen.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Hos patienter med Parkinsons sygdom og nedsat nyrefunktion bør dosis reduceres, se pkt. 4.2.

Hallucinationer

Hallucinationer er en kendt bivirkning ved behandling med dopaminagonister og levodopa. Patienterne bør informeres om, at hallucinationer (hyppigst visuelle) kan forekomme.

Dyskinesi

Ved fremskreden Parkinsons sygdom kan dyskinesi forekomme i optitreringsfasen med Pramipexole "Orion", når det gives i kombination med levodopa. I disse tilfælde bør dosis af levodopa reduceres.

Dystoni

Der er en gang imellem rapporteret om aksial dystoni, herunder antecollis, camptocormia og pleurothotonus (Pisa-syndrom) hos patienter med Parkinsons sygdom efter påbegyndelse af behandling med eller efter gradvis dosisøgning af pramipexol. Selvom dystoni kan være et symptom på Parkinsons sygdom, er symptomerne hos disse patienter blevet mildere efter reduktion eller seponering af pramipexol. Hvis der opstår dystoni, bør det dopaminerge medicineringsregime gennemgås og en justering af pramipexol-dosen overvejes.

Pludseligt opståede søvnanfald og somnolens

Pramipexol er blevet forbundet med somnolens (søvnlignende bevidsthedssvækkelse) og episoder med pludseligt opståede søvnanfald, især hos patienter med Parkinsons sygdom. Tilfælde af pludseligt opstået søvn under daglige aktiviteter, i nogle tilfælde uden nogen form for advarsel, har været rapporteret. Patienterne bør informeres om dette, og rådes til forsigtighed ved bilkørsel og betjening af maskiner under behandlingen med Pramipexole "Orion". Patienter, som har oplevet somnolens og/eller en episode med pludseligt opstået søvn, må ikke køre bil eller betjene maskiner. En reduktion af dosis eller ophør med behandling kan overvejes. På grund af en mulig additiv virkning bør forsigtighed udvises, når patienter tager andre sedative lægemidler eller alkohol i kombination med pramipexol (se pkt. 4.5, 4.7 og 4.8).

Manglende impulskontrol

Patienter skal kontrolleres regelmæssigt for evt. udvikling af manglende impulskontrol. Patienter og pårørende bør informeres om, at adfærdsmæssige symptomer på manglende impulskontrol, herunder ludomani, forøget libido, hyperseksualitet, tvangshandlinger, der fører til overdrevent indkøbsmønster og uhæmmet og overdreven madindtagelse, kan forekomme hos patienter i behandling med dopaminagonister, herunder Pramipexole "Orion". Dosisreduktion/gradvis seponering bør overvejes, hvis sådanne symptomer opstår.

Mani og delirium

Patienter bør kontrolleres regelmæssigt for evt. udvikling af mani og delirium. Patienter og pårørende bør informeres om, at mani og delirium kan forekomme hos patienter i behandling med pramipexol. Dosisreduktion/gradvis seponering bør overvejes, hvis sådanne symptomer opstår.

Patienter med psykotiske lidelser

Patienter, som lider af psykotiske lidelser, bør kun behandles med dopaminagonister, hvis de potentielle fordele opvejer risikoen. Samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og pramipexol bør undgås (se pkt. 4.5).

Oftalmologisk monitorering

Der anbefales oftalmologisk undersøgelse med regelmæssige mellemrum, eller hvis der opstår synsabnormaliteter.

Alvorlig kardiovaskulær sygdom

Forsigtighed tilrådes i tilfælde af alvorlig kardiovaskulær sygdom. Det anbefales at monitorere blodtrykket, særlig i starten af behandlingen, pga. risikoen for hypotension i forbindelse med dopaminbehandling.

Malignt neuroleptikasyndrom

Symptomer, der ligner malignt neuroleptikasyndrom, har været set i forbindelse med pludseligt ophør med dopaminbehandling (se pkt. 4.2).

Dopaminagonist-abstinenssyndrom (DAWS)

DAWS er blevet rapporteret med dopaminagonister, inklusive pramipexol (se pkt. 4.8). Pramipexol bør nedtrappes ved ophør af behandling hos patienter med Parkinsons sygdom (se pkt. 4.2). Begrænsede data antyder, at patienter med manglende impulskontrol og patienter, der får en høj daglig dosis og/eller høje kumulative doser af dopaminagonister, kan have større risiko for at udvikle DAWS. Abstinenssymptomer kan omfatte apati, angst, depression, træthed, svedtendens og smerter, som ikke responderer på levodopa. Patienter skal informeres om mulige abstinenssymptomer inden nedtrapning og seponering af pramipexol. Patienter skal monitoreres tæt under nedtrapning og seponering. Midlertidig administration af pramipexol ved den lavest effektive dosis kan overvejes, hvis abstinenssymptomerne er svære og/eller vedvarende.

Rester i fæces

Nogle patienter har rapporteret om forekomst af rester i fæces, der kan ligne intakte pramipexol depottabletter. Hvis patienter rapporterer en sådan observation, skal lægen revurdere patientens respons på behandlingen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Plasmaproteinbinding

Pramipexol er kun i ringe udstrækning bundet til plasmaproteiner (< 20 %), og der er kun set beskeden biotransformation hos mennesker. Derfor er interaktioner med andre lægemidler, der påvirker plasmaproteinbinding eller elimination ved biotransformation, usandsynlig. Da antikolinergika hovedsageligt elimineres via biotransformation, er den potentielle risiko for interaktion begrænset, selvom interaktion med antikolinergika ikke er blevet undersøgt. Der er ingen farmakokinetisk interaktion med selegelin og levodopa.

Inhibitorer/kompetitiv hæmmere af den renale eliminationsvej

Cimetidin reducerer den renale clearance af pramipexol med ca. 34 %, antagelig ved en hæmning af det kationiske sekretionstransportsystem i de renale tubuli. Lægemidler, der hæmmer den aktive, renale eliminationsvej eller elimineres via denne vej, såsom cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatin, quinin og procainamid, kan være årsag til inter-aktioner, resulterende i nedsat clearance af pramipexol. Det bør overvejes at nedsætte pramipexoldosis i tilfælde, hvor disse lægemidler administreres samtidigt med pramipexol.

Kombination med levodopa

Når Pramipexole "Orion" gives i kombination med levodopa, anbefales det at reducere levodopadosis og at holde dosis af andre antiparkinson-lægemidler konstant, mens dosis af Pramipexole "Orion" øges.

På grund af en mulig additiv virkning bør forsigtighed udvises, når patienter tager andre sedative lægemidler eller alkohol i kombination med pramipexol (se pkt. 4.4, 4.7 og 4.8).

Antipsykotiske lægemidler

Samtidig behandling med antipsykotiske lægemidler og pramipexol bør undgås (se pkt. 4.4), f.eks. i tilfælde hvor en antagonistisk virkning kan forventes.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Virkningen på graviditet og amning hos mennesker er ikke kendt. Pramipexol er ikke teratogent i rotter og kaniner, men er embryotoksisk i rotter ved maternotoksiske doser (se pkt. 5.3). Pramipexol bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det er strengt nødvendigt og fordelene opvejer den potentielle risiko for fostret.

Amning

Da pramipexol hæmmer sekretionen af prolaktin hos mennesker, forventes amningen også at blive hæmmet. Udskillelsen af pramipexol i modermælken er ikke undersøgt hos kvinder. Hos rotter var koncentrationen af lægemidlet højere i modermælken end i plasma. Pga. mangel på humane data må Pramipexole "Orion" ikke anvendes under amning. Amningen bør ophøre, hvis anvendelsen af pramipexol er uundgåeligt.

Fertilitet

Der er ikke gennemført studier over påvirkningen af human fertilitet. I dyrestudier påvirkede pramipexol brunstperioden og nedsatte fertiliteten hos hunner som forventet for en dopaminagonist. Disse studier viste ikke tegn på direkte eller indirekte skadelig virkning på fertiliteten hos hanner.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Mærkning.

Pramipexole "Orion" kan i væsentlig grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Der kan opstå hallucinationer, døsighed eller somnolens.

Patienter, som bliver behandlet med Pramipexole "Orion", og som har oplevet døsighed, somnolens og/eller episoder med pludseligt opstået søvn, bør informeres om, at de skal afstå fra at køre bil eller deltage i aktiviteter, hvor nedsat årvågenhed kan udsætte dem eller andre for alvorlig fare eller død (f.eks. betjening af maskiner) indtil sådanne tilbagevendende episoder, døsighed og/eller somnolens er ophørt (se også pkt. 4.4, 4.5 og 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

En analyse af poolede placebokontrollerede kliniske studier, omfattende 1.778 patienter med Parkinsons i behandling med pramipexol og 1.297 patienter i placebobehandling viste, at rapportering af bivirkninger var hyppigt forekommende i begge grupper. 67 % af patienterne i pramipexolbehandling og 54 % af patienterne i placebobehandling rapporterede mindst én bivirkning.

Hovedparten af bivirkningerne starter sædvanligvis tidligt i behandlingen, og de fleste har tendens til at forsvinde, også selv ved fortsat behandling.

Bivirkningerne er opført efter systemorganklasse og hyppighed (antal patienter, der forventes at opleve en bivirkning) ved brug af følgende kategorier: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000).

De mest almindeligt (≥ 5 %) rapporterede bivirkninger hos patienter med Parkinsons sygdom, som oftere ses efter behandling med pramipexol end efter behandling med placebo er kvalme, dyskinesi, hypotension, svimmelhed, døsighed, søvnløshed, forstoppelse, hallucinationer, hovedpine og træthed. Forekomsten af døsighed var større ved doser højere end 1,5 mg pramipexol salt/dag (se pkt. 4.2). Dyskinesi ses hyppigere i kombination med levodopa. Hypotension kan forekomme i begyndelsen af behandlingen, specielt hvis pramipexol optitreres for hurtigt.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorgan­klasse** | **Meget almindelig (≥ 1/10)** | **Almindelig****(≥ 1/100 til < 1/10)** | **Ikke almindelig** **(≥ 1/1.000 til < 1/100)** | **Sjælden****(≥ 1/10.000 til < 1/1.000)** | **Ikke kendt** |
| Infektioner og parasitære sygdomme |  |  | Pneumoni |  |  |
| Det endokrine system |  |  | Uhensigtsmæssig udskillelse af antidiuretisk hormon1 |  |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Søvnløshed, hallucinationer, unormale drømme, konfusion, usædvanlig adfærd med symptomer på manglende impulskontrol og tvangs­handlinger | Overdrevent indkøbsmønster, ludomani, rastløshed, hyperseksualitet, vrang­forestillinger, ændring af libido, paranoia, delirium, uhæmmet fødeindtagelse1, hyperfagi1 | Mani |  |
| Nervesystemet | Somnolens, svimmel­hed, dyskinesi | Hovedpine | Pludseligt opstået søvn, amnesi, hyperkinesi, synkope |  |  |
| Øjne |  | Nedsat syn herunder diplopi, sløret syn og nedsat synsskarphed |  |  |  |
| Hjerte |  |  | Hjertesvigt1 |  |  |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension |  |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  | Dyspnø, hikke |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme | Forstoppelse, opkastning |  |  |  |
| Hud og subkutane væv |  |  | Overfølsomhed, pruritus, udslæt |  |  |
| Det reproduktive system og mammae |  |  |  | Spontan erektion af penis |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet |  | Træthed, perifere ødemer |  |  | Dopaminagonist­abstinens­syndrom inklusive apati, angst, depression, træthed, svedtendens og smerter |
| Undersøgelser |  | Vægttab samt nedsat appetit | Vægtøgning |  |  |

1Denne bivirkning er observeret efter markedsføring. Med 95 % sandsynlighed er frekvenskategorien ikke højere end "ikke almindelig" og kan være lavere. En præcis estimering af hyppigheden er ikke mulig, da bivirkningerne ikke blev observeret i kliniske studier med 2.762 patienter med Parkinsons sygdom, behandlet med pramipexol.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Somnolens*

Det er almindeligt, at pramipexolbehandling er forbundet med døsighed, men det er ikke almindeligt, at det er forbundet med somnolens i dagtimerne og pludseligt opståede søvnepisoder (se også pkt. 4.4).

*Ændring af libido*

Pramipexol kan i ikke almindelige tilfælde være forbundet med ændringer i libido (øget eller nedsat).

*Manglende impulskontrol*

Ludomani, forøget libido, hyperseksualitet og tvangshandlinger, der fører til overdrevent indkøbsmønster og uhæmmet og overdreven madindtagelse, kan forekomme hos patienter i behandling med dopaminagonister, herunder pramipexol (se pkt. 4.4).

I en retrospektiv screening og case-kontrol studie med 3.090 patienter med Parkinsons sygdom fik 13,6 % af alle patienter behandlet med dopaminerge eller non-dopaminerge lægemidler symptomer på unormal adfærd i løbet af de sidste 6 måneders behandling. Observerede manifestationer var ludomani, tvangshandling, der førte til overdrevent indkøbsmønster, uhæmmet madindtagelse og hyperseksualitet. De mulige uafhængige risikofaktorer for unormal adfærd omfatter dopaminbehandling, højere doser af dopaminbehandling, en yngre alder (≤ 65 år), at være ugift og at have arvelig ludomani.

*Dopaminagonist-abstinenssyndrom*

Ikke-motoriske bivirkninger kan forekomme, når behandling med dopaminagonister (inklusive pramipexol) nedtrappes eller seponeres. Symptomer omfatter apati, angst, depression, træthed, svedtendens og smerter (se pkt. 4.4).

*Hjertesvigt*

Hjertesvigt er rapporteret hos pramipexolbehandlede patienter i kliniske studier og eftermarkedsføring. I et farmakoepidemiologisk studie var brug af pramipexol associeret med en øget risiko for hjertesvigt sammenlignet med ikke-brug af pramipexol (observeret risikoratio 1,86; 95 % CI 1,21-2,85).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen klinisk erfaring med massiv overdosering. De forventede bivirkninger vil relateres til den farmakodynamiske profil for en dopaminagonist herunder kvalme, opkastning, hyperkinesi, hallucinationer, agitation og hypotension. Der er ingen kendt antidot ved overdosering af dopaminagonister. I tilfælde af, at centralnervesystemet synes at være stimuleret, kan et neuroleptisk middel anvendes. Behandling af overdosering kan kræve generel understøttende behandling med udpumpning, intravenøst drop, indgivelse af aktivt kul og elektrokardiografisk overvågning.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-parkinsonmidler, Dopaminreceptoragonister, ATC kode: N04BC05.

Virkningsmekanisme

Pramipexol er en dopaminreceptoragonist. Det bindes med høj selektivitet og specificitet til undergruppen dopamin D2 receptorerne og har primært affinitet til D3 receptorer. Det har fuld intrinsic aktivitet.

Pramipexol lindrer det motoriske underskud forbundet med Parkinsons sygdom ved stimulation af dopaminreceptorer i corpus striatum. Dyrestudier har vist, at pramipexol hæmmer dopaminsyntese, -frigørelse og -omsætning.

Farmakodynamisk virkning

Hos frivillige forsøgspersoner fandt man et dosisafhængigt fald i prolaktin. I et klinisk studie med raske, frivillige forsøgspersoner, hvor dosisjustering af pramipexol depottabletter var hurtigere (hver 3. dag) end anbefalet, op til 3,15 mg pramipexolbase/dag (4,5 mg salt), blev der observeret en stigning i blodtrykket samt en forøgelse af hjerterytmen. Der er ikke set en tilsvarende virkning i patientstudier.

Klinisk virkning og sikkerhed ved Parkinsons sygdom

Hos patienter reducerer pramipexol tegn og symptomer på idiopatisk Parkinsons sygdom. Placebokontrollerede kliniske studier inkluderede ca. 1.800 patienter på Hoehn & Yahr stadier I-V behandlet med pramipexol. Ud af disse var ca. 1.000 på mere avancerede stadier, de fik ledsagende levodopaterapi og led af motoriske komplikationer.

Ved tidlig og fremskreden Parkinsons sygdom blev virkningen af pramipexol i de kontrollerede kliniske studier bevaret i ca. 6 måneder. I fortsatte, åbne studier over mere end 3 år var der ikke tegn på aftagende virkning.

I et kontrolleret, dobbeltblind, klinisk studie af 2 års varighed forsinkede initial behandling med pramipexol signifikant fremkomsten af motoriske komplikationer, og reducerede deres forekomst sammenlignet med initial behandling med levodopa. Denne forsinkelse af motoriske komplikationer med pramipexol skal opvejes imod en større bedring af den motoriske funktion med levodopa (målt ved den gennemsnitlige ændring i UPDRS-score). Den samlede incidens af hallucinationer og døsighed var generelt højere i optitreringsfase for pramipexol gruppen. Imidlertid var der ingen signifikant forskel i vedligeholdelsesfasen. Disse punkter skal overvejes ved initiering af pramipexol behandling hos patienter med Parkinsons sygdom.

Pramipexol depottabletters sikkerhed og virkning, i behandlingen af Parkinsons sygdom, blev evalueret i et multinationalt studieprogram bestående af tre randomiserede, kontrollerede studier. To studier blev udført hos patienter med tidlig Parkinsons sygdom og et studie blev udført hos patienter med fremskreden Parkinsons sygdom.

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 539 patienter med tidlig Parkinsons sygdom viste, at pramipexol depottabletter havde en bedre virkning (superior) end placebo efter 18 ugers behandling på både det primære (UPDRS del II+III score) og vigtigste sekundære (CGI-I og PGI-I responderhastigheder) endepunkter. Virkningen blev påvist bevaret hos patienter behandlet i 33 uger. Pramipexol depottabletter var non-inferior i forhold til pramipexol tabletter vurderet ud fra UPDRS del II+III score ved uge 33.

Et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 517 patienter med fremskreden Parkinsons sygdom, som samtidig blev behandlet med levodopa, viste, at pramipexol depottabletter havde en bedre virkning (superior) end placebo efter 18 ugers behandling på både det primære (UPDRS del II+III) og vigtigste sekundære (off-time) endepunkter.

Virkningen og tolerabiliteten hos patienter, som fra dag til dag skiftede behandling fra pramipexol tabletter til pramipexol depottabletter, blev undersøgt i et dobbeltblindt klinisk studie hos patienter med tidlig udvikling af Parkinsons sygdom. Virkningen blev bevaret hos 87 ud af 103 patienter, som skiftede til pramipexol depottabletter. Ud af disse 87 patienter, havde 82,8 % uændret dosis, 13,8 % fik forøget dosis og 3,4 % fik nedsat dosis. Hos halvdelen af de 16 patienter, som ikke opfyldte kriteriet for vedvarende virkning i UPDRS del II+III-score, blev ændringen fra baseline betragtet som ikke klinisk relevant. Kun en patient, som skiftede til pramipexol depottabletter, fik en lægemiddelrelateret bivirkning, der medførte seponering.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder pramipexol, i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med Parkinsons syndrom (se pkt. 4.2 vedrørende oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Pramipexol absorberes hurtigt og fuldstændigt efter oral administration. Den absolutte biotilgængelighed er større end 90 %.

Et fase I-studie, hvor pramipexol tabletter blev sammenlignet med pramipexol depottabletter, viste ækvivalens mellem den samme døgndosis af pramipexol depottabletter givet en gang daglig og pramipexol tabletter givet 3 gange daglig for Cmin, Cmax og AUC.

Der er set færre svingninger i plasmakoncentrationen for pramipexol i løbet af 24 timer for pramipexol depottabletter givet en gang daglig end for pramipexol tabletter givet 3 gange daglig.

Den maksimale plasmakoncentration opnås ca. 6 timer efter administration af Pramipexole "Orion" depottabletter givet en gang dagligt. *Steady-state*-koncentration opnås senest 5 dage efter kontinuerlig dosering.

Samtidig indtagelse af mad påvirker generelt ikke biotilgængeligheden af pramipexol. Ved indtagelse af fedtholdige måltider hos raske frivillige forsøgspersoner er der set en stigning i plasmakoncentrationen (Cmax) på ca. 24 % efter administration af en enkelt dosis og ca. 20 % efter flere doser. Cmax blev desuden forsinket ca. 2 timer. Det samlede AUC blev ikke påvirket ved samtidig fødeindtagelse. Stigningen i Cmax vurderes ikke at være klinisk relevant. I de fase III-studier, hvor sikkerhed og virkning af pramipexol depottabletter blev undersøgt, blev patienterne instrueret i at tage studiemedicinen uden hensyntagen til fødeindtagelse.

AUC bliver ikke påvirket af kropsvægten, men det gør fordelingsvolumen og dermed Cmax. Et vægttab på 30 kg viste en Cmax-stigning på 45 %. I fase III-studier hos Parkinsons patienter blev det ikke observeret, at kropsvægt har nogen klinisk relevant påvirkning på den terapeutiske virkning og tolerabiliteten af pramipexol depottabletter.

Pramipexol udviser lineær kinetik og kun en lille interpatient variation i plasmaniveauet.

Fordeling

Hos mennesket er proteinbindingen af pramipexol meget lav (< 20 %) og fordelingsvoluminet stort (400 l). Høj koncentration i hjernevæv blev observeret hos rotter (omkring 8 gange sammenlignet med plasma).

Biotransformation

Pramipexol metaboliseres kun i ringe omfang hos mennesket.

Elimination

Den væsentligste eliminationsvej er renal udskillelse af ikke-metaboliseret pramipexol. Ca. 90 % af en 14C-mærket dosis udskilles via nyrerne og mindre end 2 % via fæces. Den totale clearance for pramipexol er omkring 500 ml/min og den renale clearance er omkring 400 ml/min. Eliminationens halveringstid (t½) varierer mellem 8 timer hos yngre og 12 timer hos ældre.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Toksicitetsstudier med gentagne doser viser, at pramipexol udøver funktionelle virkninger, som hovedsagelig involverer CNS og det kvindelige reproduktionssystem, antagelig stammende fra en overdreven farmakodynamisk virkning af lægemidlet.

Fald i det diastoliske og systoliske blodtryk og hjerterytmen blev fundet i minigrise, og en tendens til en hypotensiv virkning blev set i aber.

Den potentielle virkning af pramipexol på den reproduktive funktion er blevet undersøgt i rotter og kaniner. Pramipexol var ikke teratogen i rotter og kaniner, men var embryotoksisk i rotter ved maternotoksiske doser. På grund af de valgte dyrearter og det begrænsede antal undersøgte parametre er pramipexols bivirkninger i forbindelse med graviditet og mandlig fertilitet ikke fuldt belyst.

Forsinket kønsudvikling er observeret hos rotter (dvs. forsinket præputial separation og forsinket vaginalåbning). Relevansen for mennesker er ukendt.

Pramipexol var ikke genotoksisk. I et karcinogenitets-studie udviklede hanrotter Leydig-celle-hyperplasi og adenomer, pga. pramipexols prolaktinhæmmende virkning. Dette fund er ikke klinisk relevant for mennesket. Samme studie viste tillige, i albinorotter, der fik doser på 2 mg/kg (salt) pramipexol og derover, en sammenhæng med retinal degeneration. Sidstnævnte fund blev hverken observeret i pigmenterede rotter eller i albinomus i et karcinogenitetsstudie over 2 år eller hos nogen anden undersøgt dyreart.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hypromellose

Calciumhydrogenphosphat

Magnesiumstearat

Silica, kolloid vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Aluminium/OPA-aluminium-PVC-blister.

Pakningsstørrelser: 10, 30 og 100 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

0,26 mg: 59459

0,52 mg: 59460

1,05 mg: 59461

2,1 mg: 59463

2,62 mg: 59464

3,15 mg: 59465

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 16. februar 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

6. januar 2025