

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SIFROL 0,088 mg tabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 0,125 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia vastaten 0,088 mg pramipeksolia.

*Huom!* Kirjallisuudessa pramipeksoliannokset on ilmoitettu suolamuodossa. Sen vuoksi annokset ilmoitetaan sekä pramipeksoliamäksenä että pramipeksolisulana (suluissa).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

Tabletti on valkoinen, litteä, pyöreä ja koodimerkitty (toisella puolella koodi P6 ja toisella puolella Boehringer Ingelheimin logo).

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

SIFROL on tarkoitettu aikuisille idiopaattisen Parkinsonin taudin oireiden hoitoon yksin (ilman levodopaa) tai yhdessä levodopan kanssa sairauden viimeisiin vaiheisiin asti, jolloin levodopan vaikutus heikkenee tai muuttuu epätasaiseksi, ja terapeuttisen vaikutuksen vaihtelua esiintyy ("end of dose" tai "on - off" -ilmiö).

SIFROL on tarkoitettu aikuisille keskivaikean tai vaikean idiopaattisen levottomat jalat –oireyhtymän hoitoon annoksen ollessa enintään 0,54 mg emästä (0,75 mg suolaa) (ks. kohta 4.2).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

##### Parkinsonin tauti

Vuorokausiannos jaetaan kolmeen yhtä suureen annokseen.

##### Aloitushoito:

Aloitusannos pramipeksolia on 0,264 mg/vrk (vastaa suolaa 0,375 mg/vrk). Annosta suurennetaan aloitusannoksesta vähitellen joka 5. - 7. päivä. Annosta suurennetaan kunnes saavutetaan suurin terapeuttinen vaikutus edellyttäen, että potilaalle ei tule sietämättömiä haittavaikutuksia.

SIFROL annoksen suurentaminen				
Viikko	Pramipeksoli Annostus	Pramipeksoli Vuorokausiannos	Pramipeksolin suolamuoto Annostus	Pramipeksolin suolamuoto Vuorokausiannos
1	0,088 mg x 3/vrk	0,264 mg	0,125 mg x 3/vrk	0,375 mg
2	0,18 mg x 3/vrk	0,54 mg	0,25 mg x 3/vrk	0,75 mg
3	0,35 mg x 3/vrk	1,1 mg	0,5 mg x 3/vrk	1,50 mg

Jos annoksen suurentaminen edelleen on tarpeen, pramipeksolin vuorokausiannosta voidaan nostaa 0,54 mg (vastaa suolaa 0,75 mg) viikottain aina 3,3 mg:n (vastaa suolaa 4,5 mg) maksimivuorokausiannokseen saakka. On kuitenkin huomattava, että uneliaisuuden esiintymistiheys lisääntyy käytettäessä 1,5 mg pramipeksolisuolaa/päivä suurempia annoksia (ks. kohta 4.8).

#### Ylläpitohoito:

Pramipeksolin vuorokausiannos on yksilöllinen ja se vaihtelee välillä 0,264 - 3,3 mg (vastaa suolaa 0,375 - 4,5 mg). Keskeisissä tutkimuksissa havaittiin annoksen suurentamisvaiheessa, että lääke alkoi tehotta 1,1 mg:n (vastaa suolaa 1,5 mg) vuorokausiannoksella. Tarkemmat annoksen säätämiset tulee tehdä kliinisen vasteen ja haittavaikutusten esiintymisen perusteella. Kliinisissä tutkimuksissa n. 5 % potilaista hoidettiin alle 1,1 mg:n (vastaa suolaa 1,5 mg) annoksilla. Pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoidossa yli 1,1 mg:n (vastaa suolaa 1,5 mg) pramipeksolivuorokausiannoksilla voidaan saavuttaa terapeuttista lisäetua potilailla, joiden levodopa-annosta pyritään pienentämään. Levodopa-annoksen pienentämistä suositellaan sekä SIFROL annoksen suurentamisvaiheen että ylläpito-hoidon aikana yksilöllisistä vasteista riippuen (ks. kohta 4.5).

#### Hoidon keskeyttäminen

Äkillinen dopaminergisen hoidon keskeyttäminen voi johtaa pahanlaatuisen neuroleptisen oireyhtymän muodostumiseen. Pramipeksolin annosta tulee vähentää asteittain 0,54 mg:lla vapaata emästä (vastaa 0,75 mg suolaa) päivässä kunnes päivittäinen annos on vähentynyt 0,54 mg:aan (vastaa 0,75 mg suolaa). Sen jälkeen annosta tulee vähentää 0,264 mg:lla vapaata emästä (vastaa 0,375 mg suolaa) päivässä (katso kohta 4.4).

#### Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annostus:

Pramipeksolin eliminaatio riippuu munuaistoiminnasta. Hoidon aloitusvaiheessa suositellaan seuraavaa annosta:

Jos kreatiniinipuhdistuma on yli 50 ml/min, vuorokausiannosta tai annostustiheyttä ei tarvitse pienentää.

Potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on 20 - 50 ml/min, SIFROLIN vuorokausiannos jaetaan kahteen eri antokertaan; aloitusannos on 0,088 mg (vastaa suolaa 0,125 mg) kaksi kertaa päivässä (0,176 mg/vrk; vastaa suolaa 0,25 mg/vrk). Pramipeksolin suurinta vuorokausiannosta 1,57 mg (vastaa 2,25 mg suolaa) ei saa ylittää.

Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 20 ml/min, SIFROLIN vuorokausiannos annetaan kerta-annoksena; alkuannos on 0,088 mg/vrk (vastaa suolaa 0,125 mg/vrk). Pramipeksolin suurinta vuorokausiannosta 1,1 mg (vastaa 1,5 mg suolaa) ei saa ylittää.

Jos munuaisten toiminta heikkenee ylläpito-hoidon aikana, SIFROL tablettien vuorokausiannosta tulee pienentää yhtä monta prosenttia kuin kreatiniinipuhdistuma on pienentynyt eli jos kreatiniinipuhdistuma pienenee esim. 30 %, tulee SIFROLIN vuorokausiannosta pienentää 30 %. Vuorokausiannos voidaan jakaa kahteen eri antokertaan, jos kreatiniinipuhdistuma on 20 - 50 ml/min, ja antaa kerta-annoksena, jos puhdistuma on alle 20 ml/min.

#### Maksan vajaatoimintapotilaiden annostus:

Maksan vajaatoiminnassa annoksen säätäminen ei todennäköisesti ole tarpeen, koska n. 90 % imeytyneestä lääkeaineesta erittyy munuaisten kautta. Maksan vajaatoiminnan potentiaalista vaikutusta SIFROLIN farmakokinetiikkaan ei kuitenkaan ole tutkittu.

#### Pediatriset potilaat

SIFROLIN turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. SIFROLIN käyttö ei ole merkityksellistä pediatrisille potilaille Parkinsonin taudissa.

#### Levottomat jalat –oireyhtymä

Suosittelun SIFROLIN aloitusannos on 0,088 mg emästä (0,125 mg suolaa) kerran vuorokaudessa 2-3 tuntia ennen nukkumaanmenoa. Potilaiden, jotka tarvitsevat lisälievitystä oireisiin, annosta voidaan nostaa 4-7 päivän välein enimmäisvuorokausiannokseen 0,54 mg emästä (0,75 mg suolaa) (kuten allaolevassa taulukossa).

SIFROL-annostus		
Titrausvaihe	Annostelu kerran päivässä iltaisin (mg emästä)	Annostelu kerran päivässä iltaisin (mg suolaa)
1	0.088	0.125
2*	0.18	0.25
3*	0.35	0.50
4*	0.54	0.75
* tarvittaessa		

Potilaan vaste tulee arvioida 3 kuukauden hoidon jälkeen ja hoidon jatkamisen tarve pitää harkita uudelleen. Jos hoito keskeytetään pidemmäksi kuin muutaman päivän ajaksi, se tulee aloittaa uudelleen titraamalla annos yllä kuvatuksi mukaisesti.

#### Hoidon keskeyttäminen

Koska päivittäinen hoitoannos levottomat jalat –oireyhtymässä ei ylitä 0,54 mg emästä (0,75 mg suolaa), SIFROL hoito voidaan lopettaa ilman annoksen asteittaista vähentämistä. 26 viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa tutkimuksessa levottomat jalat –oireyhtymän rebound-ilmiötä (oireiden vakavuuden pieneneminen lähtötasoon verrattuna) huomattiin 10 %:lla potilaista (14:llä 135:stä) hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen. Tämän vaikutuksen todettiin olevan samanlainen kaikilla annoksilla.

#### Munuaisten vajaatoimintapotilaiden annostus:

Pramipeksolin eliminaatio riippuu munuaistoiminnasta. Potilailla, joilla kreatiniinipuhdistuma on yli 20 ml/min, päivittäistä annosta ei tarvitse alentaa. SIFROLIN käyttöä ei ole tutkittu hemodialyysipotilailla eikä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

#### Maksan vajaatoimintapotilaiden annostus:

Maksan vajaatoiminnassa annoksen säätäminen ei ole tarpeen, koska n. 90 % imeytyneestä lääkeaineesta erittyy munuaisten kautta.

#### Pediatriset potilaat:

SIFROLIN käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta puuttuvat.

## Touretten oireyhtymä

### Pediatriset potilaat

SIFROLIN käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, koska sen tehoa ja turvallisuutta tässä ikäryhmässä ei ole varmistettu. SIFROLIA ei pidä käyttää lapsille ja nuorille, joilla on Touretten oireyhtymä, koska hyöty-riski suhde tämän oireyhtymän hoidossa on negatiivinen (ks. kohta 5.1).

### **Antotapa**

Tabletit niellään suun kautta veden kera. Ne voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai muulloin.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Määrättäessä SIFROLIA Parkinsonin tautiin munuaisten vajaatoimintapotilaille suositellaan annostuksen pienentämistä kohdan 4.2 mukaisesti.

#### Aistiharhat

Aistiharhojen tiedetään olevan dopamiiniagonisti- ja levodopahoidon haittavaikutus. Potilaille on kerrottava aistiharhojen, yleensä näköharhojen, esiintymismahdollisuudesta.

#### Dyskinesia

Pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoidossa yhdistelmähoito levodopan kanssa saattaa aiheuttaa tahattomia pakkoliikkeitä hoidon alussa, kun SIFROL annosta suurennetaan. Jos niitä esiintyy, tulee levodopa-annosta vähentää.

#### Äkillinen nukahtaminen ja uneliaisuus

Pramipeksolin käytön yhteyteen on etenkin Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla liittynyt uneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista. Äkillistä nukahtamista kesken päivän toimintojen, joissakin tapauksissa ilman tietoisuutta tai varoitusoireita, on raportoitu melko harvoin. Potilaille pitää kertoa tästä ja heitä pitää neuvoa olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita SIFROL hoidon aikana. Niiden potilaiden, joilla on ollut uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, täytyy olla ajamatta autoa tai käyttämättä koneita SIFROL hoidon aikana. Lisäksi annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista voidaan harkita. Potilaita pitää varoittaa mahdollisesta pramipeksolin vaikutuksen lisääntymisestä yhteiskäytössä muiden rauhoittavien lääkkeiden tai alkoholin kanssa (ks. kohdat 4.5, 4.7 ja 4.8).

#### Heikentynyt impulssikontrolli ja pakko-oireinen käyttäytyminen

Sairaalloista pelihimoa, libidon lisääntymistä ja hyperseksuaalisuutta on raportoitu Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joita on hoidettu dopamiiniagonisteilla, SIFROL mukaan lukien. Lisäksi potilaille ja huoltajille tulee kertoa, että muita heikentyneeseen impulssikontrolliin ja pakko-oireiluun liittyviä käyttäytymisoireita kuten ahmimista ja pakonomaista ostamista saattaa esiintyä. Annoksen pienentämistä/asteittaista lopettamista tulee harkita.

#### Potilaat, joilla on psykoottisia sairauksia

Potilaita, joilla on psykoottisia sairauksia, tulee hoitaa dopamiiniagonisteilla vain, jos saatavat edut arvioidaan suuremmiksi kuin mahdolliset riskit. Antipsykoottisten lääkkeiden käyttöä yhdessä pramipeksolin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.5).

#### Oftalmologiset tutkimukset

Oftalmologisia tutkimuksia suositellaan säännöllisin väliajoin tai jos näkökyvyn heikkenemistä esiintyy.

### Vaikea kardiovaskulaarinen sairaus

Käytettäessä SIFROLIA potilaalla, jolla on vaikea kardiovaskulaarinen sairaus, tulee noudattaa varovaisuutta. Verenpaineen tarkkailua suositellaan erityisesti hoidon alussa, koska posturaalinen hypotensio liittyy yleisenä riskitekijänä dopaminergiseen hoitoon.

### Neuroleptinen pahanlaatuinen oireyhtymä

Neuroleptisen pahanlaatuisen oireyhtymän oireita on havaittu silloin kun dopaminagonistin käyttö on lopetettu äkillisesti (ks. kohta 4.2).

### Augmentaatio

Tiedot kirjallisuudesta viittaavat siihen, että levottomat jalat –oireyhtymän hoito dopaminergisillä lääkkeillä saattaa johtaa augmentaatioon. Augmentaatiolla viitataan oireiden aikaisempaan alkamiseen iltaisin (tai jopa iltpäivisin), oireiden lisääntymiseen ja siirtymiseen myös muihin raajoihin. Kontrolloidussa 26 viikkoa kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin erityisesti augmentaatiota. Augmentaatiota havaittiin pramipeksoliryhmässä 11,8 %:lla potilaista (N = 152) ja lumelääkeryhmässä 9,4 %:lla potilaista (N = 149). Augmentaation alkamisaikaa mittaavalla Kaplan-Meier –analyysillä ei huomattu merkitsevää eroa pramipeksoli- ja lumelääkeryhmien välillä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Plasman proteiineihin sitoutuminen

Pramipeksoli sitoutuu plasman proteiineihin vain vähän (< 20 %), ja sen biotransformaatio ihmisellä on vähäistä. Tämän vuoksi yhteisvaikutukset sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka vaikuttavat sitoutumiseen plasman proteiineihin tai biotransformaation kautta tapahtuvaan eliminoitumiseen, ovat epätodennäköisiä. Koska antikolinergiset lääkeaineet eliminoituvat pääasiallisesti biotransformaation kautta, potentiaalinen yhteisvaikutus on rajoitettu. Kuitenkaan yhteisvaikutuksia antikolinergisten lääkeaineiden kanssa ei ole tutkittu. Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia selegiliiniin tai levodopan kanssa ei ole.

### Lääkeaineet, jotka estävät aktiivista munuaiseliminaatiota tai kilpailevat siitä

Simetidiini vähensi pramipeksolin munuaispuhdistumaa n. 34 %:lla, todennäköisesti estämällä kationisten aineitten erittymistä munuaistubulusten kautta. Siksi lääkkeillä, jotka estävät tätä aktiivista erittymistä munuaistubulusten kautta tai jotka itse eliminoituvat samalla tavalla, kuten esim. simetidiini, amantadiini, meksiletiini, tsidovudiini, sisplatiini, kiniini ja prokaiiniamidi voi olla yhteisvaikutuksia pramipeksolin kanssa. Seurauksena tästä pramipeksolin puhdistuma pienenee. Pramipeksoliannoksen pienentämistä tulee harkita, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti SIFROLIN kanssa.

### Yhdistäminen levodopan kanssa

Kun SIFROLIA annetaan yhdessä levodopan kanssa suositellaan levodopa-annoksen pienentämistä ja muiden parkinsonismilääkkeiden annoksen säilyttämistä ennallaan, kun SIFROLIN annosta suurennetaan.

Potilaita pitää varoittaa mahdollisesta pramipeksolin vaikutuksen lisääntymisestä yhteiskäytössä muiden rauhoittavien lääkkeiden tai alkoholin kanssa (ks. kohdat 4.4, 4.7 ja 4.8).

### Antipsykoottiset lääkevalmisteet

Antipsykoottisten lääkkeiden käyttöä yhdessä pramipeksolin kanssa tulee välttää (ks. kohta 4.4), esim. jos antagonistisia vaikutuksia on odotettavissa.

## 4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

### Raskaus

Valmisteen vaikutusta ihmisen raskauteen ja imetykseen ei ole tutkittu. Rotilla ja kaneilla tehdyissä tutkimuksissa pramipeksoli ei ollut teratogeeninen, mutta oli sikiötoksinen rotissa annoksilla, jotka olivat myös emolle toksisia (ks. kohta 5.3). SIFROL tabletteja ei pitäisi käyttää raskauden aikana mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä, eli mahdollinen hyöty arvioidaan suuremmaksi kuin mahdollinen riski sikiölle.

### Imetys

Koska pramipeksolihoito estää prolaktiinin erittymistä ihmisessä, maidoneritys todennäköisesti estyy. Pramipeksolin erittymistä äidinmaitoon ei ole tutkittu ihmisessä. Rotissa radioaktiivisesti merkityn lääkeaineen pitoisuus maidossa oli suurempi kuin plasmassa. Ihmistutkimusten tulosten puuttuessa SIFROLIA ei tule käyttää imetyksen aikana. Kuitenkin, jos sen käyttö on välttämätöntä, rintaruokinta tulee keskeyttää.

### Hedelmällisyys

Hedelmällisyystutkimuksia ihmisillä ei ole tehty. Eläinkokeissa pramipeksolilla oli vaikutusta kiimakiertoon ja se vähensi naaraiden hedelmällisyyttä kuten on odotettua dopamiiniagonisteilla. Näissä tutkimuksissa ei kuitenkaan havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyden suhteen.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

SIFROLILLA voi olla tuntuva vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Hallusinaatioita ja uneliaisuutta saattaa ilmetä SIFROL-hoidon yhteydessä.

Potilaita, jotka ovat SIFROL hoidossa ja joilla esiintyy uneliaisuutta ja/tai äkillistä nukahtamista, pitää neuvoa olemaan ajamatta autoa tai tekemättä sellaista, missä vähentynyt valppaus voisi aiheuttaa heille itselleen tai muille vakavan vammautumisen tai kuoleman (esim. koneiden käyttäminen), kunnes toistuvat oireet ja uneliaisuus katsotaan hävinneiksi (ks. myös kohta 4.4, 4.5 ja 4.8).

## 4.8 Haittavaikutukset

### Odotettavissa olevat haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on odotettavissa SIFROL-hoidon aikana: epänormaalit unet, muistinmenetys, heikentyneeseen impulssikontrolliin ja pakko-oireiluun liittyvät käyttäytymisoireet kuten ahmiminen ja pakonomainen ostaminen, hyperseksuaalisuus ja sairaaloinen pelihimo, sydämen vajaatoiminta, sekavuus, ummetus, harhaluulo, heitehuimaus, dyskinesia, hengenahdistus, uupumus, aistiharhat, päänsärky, hikka, hyperkinesia, ylensyöminen, hypotensio, unettomuus, libidohäiriöt, pahoinvointi, vainoharhaisuus, perifeerinen turvotus, keuhkokuume, kutina, ihottuma ja muu yliherkkyys, levottomuus, uneliaisuus, äkillinen nukahtaminen, pyörtyminen, näön heikkeneminen mukaan lukien kahtena näkeminen, näön hämärtyminen ja huonontunut näöntarkkuus, oksentelu, painon väheneminen mukaan lukien ruokahalun väheneminen, painon lisääntyminen.

Yhdistettyjen lumelääkekontrolloitujen tutkimusten analyysiin perustuen, yhteensä 1923 pramipeksolipotilasta ja 1354 lumelääkepotilasta, haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti kummassakin ryhmässä. Pramipeksolipotilaista 63 % ja lumelääkepotilaista 52 % ilmoitti ainakin yhden haittavaikutuksen.

Taulukot 1 ja 2 kuvaavat haittavaikutusten esiintymistiheyttä lumekontrolloiduissa Parkinsonin taudin ja levottomat jalat –oireyhtymän tutkimuksissa. Taulukoissa ilmoitetut haittavaikutukset ovat sellaisia tapahtumia, joita esiintyi vähintään 0,1 %:lla pramipeksolipotilaista ja joita ilmoitettiin merkitsevästi enemmän pramipeksolipotilailla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla tai tapahtumia, joiden katsottiin olevan kliinisesti merkityksellisiä. Suurin osa haittavaikutuksista oli lieviä tai keskivaikeita, ne alkoivat yleensä hoidon alkuvaiheessa ja useimmat niistä hävisivät hoitoa jatkettaessa.

Elinjärjestelmäluokituksen sisällä haittavaikutukset on lueteltu yleisyyden mukaan (niiden potilaiden lukumäärä, joiden oletetaan saavan haittavaikutuksia), käyttäen seuraavia luokituksia: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ).

#### Parkinsonin tauti, yleisimmät haittavaikutukset

Yleisimmin ( $\geq 5\ %$ ) ilmoitetut haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän pramipeksolihoitoon kuin lumelääkehoitoon aikana, olivat Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla pahoinvointi, dyskinesia, hypotensio, heitehuimaus, uneliaisuus, unettomuus, ummetus, aistiharhat, päänsärky ja uupumus. Uneliaisuuden esiintymistiheys lisääntyy käytettäessä suurempia annoksia kuin 1,5 mg/vrk pramipeksolisuoletta (ks. kohta 4.2). Tavallisempi haittavaikutus, kun hoitoon kuului myös levodopa, oli dyskinesia. Hypotensiota saattaa esiintyä hoidon alussa, etenkin jos pramipeksolin annostusta nostetaan liian nopeasti.

Taulukko 1: Parkinsonin tauti

Elinjärjestelmä	Haettavaikutus
Infektiot	
Melko harvinainen	keuhkokuume
Psykkiset oireet	
Yleinen	epänormaalit unet, heikentyneeseen impulssikontrolliin ja pakko- oireiluun liittyvät käyttäytymisoireet; sekavuustila, aistiharhat, unettomuus
Melko harvinainen	ahmiminen <sup>1</sup> , pakonomainen ostaminen, harhaluulo, ylensyöminen <sup>1</sup> , hyperseksuaalisuus, libidohäiriöt, vainoharhaisuus, sairaaloinen pelihimo, levottomuus
Hermosto	
Hyvin yleinen	heitehuimaus, dyskinesia, uneliaisuus
Yleinen	päänsärky
Melko harvinainen	muistinmenetyt, hyperkinesia, äkillinen nukahtaminen, pyörtyminen
Silmät	
Yleinen	näön heikkeneminen mukaan lukien kahtena näkeminen, näön hämartyminen ja huonontunut näöntarkkuus
Sydän	
Melko harvinainen	sydämen vajaatoiminta <sup>1</sup>
Verisuonisto	
Yleinen	hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	hengenahdistus, hikka
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	pahoinvointi
Yleinen	ummetus, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudot	
Melko harvinainen	yliherkkyys, kutina, ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	uupumus, perifeerinen turvotus
Tutkimukset	
Yleinen	painon väheneminen mukaan lukien ruokahalun väheneminen
Melko harvinainen	painon lisääntyminen

<sup>1</sup>Tämä haettavaikutus on havaittu markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. 95 % varmuudella yleisyysluokitus on enintään melko harvinainen, mahdollisesti vielä tätäkin alempi. Tarkan yleisyyden arviointi ei ole mahdollista, koska tämä haettavaikutus ei tullut esiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 2762 pramipeksolilla hoidettua Parkinsonin tauti -potilasta.

#### Levottomat jalat -oireyhtymä, yleisimmät haettavaikutukset

Yleisimmin (≥ 5 %) ilmoitetut haettavaikutukset pramipeksolihoiton aikana levottomat jalat – oireyhtymää sairastavilla potilailla olivat pahoinvointi, päänsärky, heitehuimaus ja uupumus. Pahoinvointia ja uupumusta raportoitiin yleisimmin SIFROLILLA hoidetuilla naispotilailla (20,8 % ja 10,5 %, tässä järjestyksessä) miespotilaisiin verrattuna (6,7 % ja 7,3 %, tässä järjestyksessä).

Taulukko 2: Levottomat jalat -oireyhtymä

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus
Infektiot	
Melko harvinainen	keuhkokuume <sup>1</sup>
Psyykkiset oireet	
Yleinen	epänormaalit unet, unettomuus
Melko harvinainen	heikentyneeseen impulssikontrolliin ja pakko-oireiluun liittyvät käyttäytymisoireet kuten ahmiminen ja pakonomainen ostaminen, hyperseksuaalisuus ja sairaaloinen pelihimo <sup>1</sup> , sekavuus, harhaluulo <sup>1</sup> , aistiharhat, ylensyöminen <sup>1</sup> , libidohäiriöt, vainoharhaisuus <sup>1</sup> , levottomuus
Hermosto	
Yleinen	heitehuimaus, päänsärky, uneliaisuus
Melko harvinainen	muistinmenetys <sup>1</sup> , dyskinesia, hyperkinesia <sup>1</sup> , äkillinen nukahtaminen, pyörtyminen
Silmät	
Melko harvinainen	näön heikkeneminen mukaan lukien kahtena näkeminen, näön hämärtyminen ja huonontunut näöntarkkuus
Sydän	
Melko harvinainen	sydämen vajaatoiminta <sup>1</sup>
Verisuonisto	
Melko harvinainen	hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Melko harvinainen	hengenahdistus, hikka
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	pahoinvointi
Yleinen	ummetus, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudus	
Melko harvinainen	yliherkkyys, kutina, ihottuma
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Yleinen	uupumus
Melko harvinainen	perifeerinen turvotus
Tutkimukset	
Melko harvinainen	painon väheneminen mukaan lukien ruokahalun väheneminen, painon lisääntyminen

<sup>1</sup>Tämä haittavaikutus on havaittu markkinoille tulon jälkeisessä käytössä. 95 % varmuudella yleisyysluokitus on enintään melko harvinainen, mahdollisesti vielä tätäkin alempi. Tarkan yleisyyden arviointi ei ole mahdollista, koska tämä haittavaikutus ei tullut esiin kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana 1395 levottomat jalat -oireyhtymää sairastavaa pramipeksolilla hoidettua potilasta.

#### Uneliaisuus

Pramipeksoliin liittyy yleisesti uneliaisuus ja siihen on melko harvoin liittynyt voimakasta päiväuneliaisuutta ja äkillistä nukahtamista (ks. myös kohta 4.4).

#### Libidohäiriöt

Pramipeksoliin saattaa melko harvoin liittyä libidohäiriöitä (lisääntymistä tai vähentymistä).

#### Heikentynyt impulssikontrolli ja pakko-oireinen käyttäytyminen

Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, joita on hoidettu dopamiiniagonisteilla, SIFROL mukaan lukien, on etenkin suuria annoksia käytettäessä ilmoitettu esiintyneen merkkejä sairaallosesta pelihimosta, lisääntyneestä libidosta ja hyperseksuaalisuudesta. Nämä ovat yleensä korjautuneet annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen (ks. myös kohta 4.4).

Poikkileikkausmaisessa retrospektiivisessä seulonta- ja tapaus-verrokkitutkimuksessa, johon osallistui 3090 Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta, 13,6 %:lla kaikista dopaminergistä tai ei-dopaminergistä hoitoa saavista potilaista oli heikentyneen impulssikontrollin oireita viimeisen kuuden kuukauden aikana. Havaittuja oireita olivat mm. sairaallosinen pelihimo, pakonomainen ostaminen, ahmiminen ja pakonomainen seksuaalikäyttäytyminen (hyperseksuaalisuus). Mahdollisia yksittäisiä riskitekijöitä heikentyneeseen impulssikontrolliin olivat dopaminerginen hoito ja dopaminergisen hoidon suuremmat annokset, nuorempi ikä ( $\leq 65$  vuotta), naimattomuus ja potilaan itse raportoima sairaallosisen pelihimon esiintyminen suvussa.

#### Sydämen vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on pramipeksolia käyttäneillä potilailla raportoitu sydämen vajaatoimintaa. Farmakoepidemiologisissa tutkimuksissa pramipeksolin käyttö oli yhteydessä suurentuneeseen sydämen vajaatoiminnan riskiin verrattuna tilanteeseen, jossa pramipeksolia ei käytetty (havaittu riskisuhde 1,86; 95 % CI, 1,21–2,85).

### **4.9 Yliannostus**

Suuresta yliannostuksesta ei ole kliinisiä kokemuksia. Todennäköiset oireet kuten pahoinvointi, oksentelu, hyperkinesia, hallusinaatiot, agitaatio ja hypotensio liittyvät dopamiiniagonistin farmakodynaamiseen profiiliin. Dopamiiniagonistin yliannostukseen ei ole spesifistä antidootia. Jos merkkejä keskushermoston stimulaatiosta ilmenee, neuroleptin anto voi olla indisoitu. Yliannostuksen hoito voi vaatia elintoimintoja tukevia hoitotoimenpiteitä mahahuuhtelun, iv-nesteytyksen, aktiivihiihien annon ja EKG-valvonnan lisäksi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, dopamiiniagonistit, ATC-koodi: N04BC05

Pramipeksoli on dopamiiniagonisti, joka sitoutuu erittäin selektiivisesti ja spesifisti dopamiini D2-alaryhmän reseptoreihin, erityisesti D<sub>3</sub>-reseptoreihin, ja jolla on täysi sisäinen ("intrinsic") vaikutus.

Pramipeksoli lievittää Parkinsonin taudille tyypillisiä motoriikan häiriöitä stimuloimalla striatumin dopamiinireseptoreita. Eläinkokeissa on havaittu, että pramipeksoli estää dopamiinin synteesiä, vapautumista ja kiertoa.

Levottomat jalat –oireyhtymän hoidossa pramipeksolin vaikutusmekanismia ei tunneta. Neurofarmakologinen näyttö viittaa ensisijaiseen häiriöön dopaminergisessä järjestelmässä.

Vapaaehtoisissa koehenkilöissä on havaittu annoksesta riippuvaista prolaktiinipitoisuuden vähenemistä. Terveillä vapaaehtoisilla tehty kliininen tutkimus, jossa SIFROL-depottablettien annosta titrattiin nopeammin kuin suositellaan (joka 3. päivä) 3,15 mg:aan pramipeksoliemästä (vastaa 4,5 mg suolaa) vuorokaudessa, ilmeni verenpaineen ja sydämen sykkeen nousua. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu potilastutkimuksissa.

#### Kliiniset tutkimukset Parkinsonin taudin hoidossa

Pramipeksolihoito lievittää idiopaattista Parkinsonin tautia sairastavien oireita. Lumelääke kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa on ollut mukana n. 1800 pramipeksolia saanutta potilasta (Hoehn ja Yahr asteikolla I - V). Näistä n. 1000 oli taudin edenneessä vaiheessa, sai samanaikaisesti levodopahoitoa ja kärsi motorisista komplikaatioista.

Varhaisvaiheen ja pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoidossa pramipeksolihoito teho kontrolloidussa kliinisissä tutkimuksissa säilyi n. 6 kuukauden ajan. Yli 3 vuotta kestäneissä avoimissa jatkotutkimuksissa ei havaittu tehon alenemista. Kontrolloidussa, kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä kaksoissokkotutkimuksessa ensimmäiseksi hoidoksi annettu pramipeksolilääkitys viivästytti motoristen oireiden alkamista ja vähensi niiden esiintymistä merkitsevästi enemmän kuin levodopa. Tämä pramipeksolilla saavutettu motoristen oireiden viivästyminen tulee suhteuttaa siihen, että levodopa paransi enemmän motorisia toimintoja, jotka mitattiin UPDRS –asteikon keskimuutoksena. Hallusinaatioita ja uneliaisuutta esiintyi annoksen titrausvaiheessa pramipeksolilla lääkityillä enemmän, mutta näiden oireiden esiintyvyydessä ei ollut ryhmien välillä eroa ylläpitolääkityksen aikana. Nämä tiedot tulee ottaa huomioon aloitettaessa pramipeksolihoito Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla.

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset SIFROLIN käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa Parkinsonin taudissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

#### Kliiniset tutkimukset levottomat jalat –oireyhtymän hoidossa

Pramipeksolin tehokkuutta arvioitiin neljässä lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui noin 1000 potilasta, joilla oli kohtalaisesta hyvin vaikeaan idiopaattinen levottomat jalat – oireyhtymä.

Primaarisen tehon osoituksen mittarina oli keskimääräinen muutos lähtötasosta levottomat jalat – oireyhtymän arviointiasteikolla (IRLS) ja Clinical Global Impression-Improvement-asteikolla (CGI-I) Kummassakin primaarissa päätetapahtumassa erot olivat tilastollisesti merkittävät pramipeksolisuoloan 0,25 mg, 0,5 mg ja 0,75 mg annoksilla lumelääkkeeseen verrattuna. Lähtötason IRLS-pisteet paranivat 12 viikon hoidon jälkeen lumelääkkeellä 23,5:stä 14,1:een ja pramipeksolilla 23,4:stä 9,4:ään (annokset yhdistetty). Mukautettu keskimääräinen ero oli -4,3 pistettä (CI 95 % -6,4; -2,1 pistettä, p-arvo <0,0001). CGI-I:stä laskettuna respondereita (parantunut, hyvin paljon parantunut) oli 51,2 % lumelääkettä ja 72 % pramipeksolia käyttäneistä (20 %:n ero CI 95 %: 8,1 %; 31,8 %, p<0,0005). Teho havaittiin 0,088 mg:n annoksella emästä (0,125 mg suolaa) vuorokaudessa ensimmäisen hoitoviikon jälkeen.

Lumekontrolloidussa yli kolmen viikon unipolygrafiatutkimuksessa SIFROL vähensi merkittävästi periodisten jalkojen liikkeiden lukumäärää vuoteessaoloaikana.

Pidempiaikaista tehoa arvioitiin lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. 26 viikon hoidon jälkeen mukautettu keskimääräinen lasku IRLS-kokonaispisteissä oli 13,7 pramipeksoliryhmässä ja 11,1 lumelääkeryhmässä. Hoidon keskimääräinen ero (-2,6 ) oli tilastollisesti merkitsevä (p = 0,008). CGI-I:stä laskettuna respondereita (paljon parantunut, hyvin paljon parantunut) oli 50,3 % (80/159) lumelääkeryhmässä ja 68,5 % (111/162) pramipeksoliryhmässä (p = 0,001). Tämän perusteella NNT-luku (potilasmäärä joka on hoidettava, jotta yksi hyötyisi) on 6 potilasta (95 % luottamusväli: 3,5, 13,4).

Euroopan lääkevirasto (EMA) on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset SIFROLIN käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa levottomat jalat -oireyhtymässä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

#### Kliiniset tutkimukset Touretten oireyhtymän hoidossa

Pramipeksolin (0,0625-0,5 mg/päivä) tehokkuutta pediatriisilla potilailla, joilla oli Touretten oireyhtymä ja jotka olivat iältään 6-17-vuotiaita, arvioitiin 6 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin joustavaa lääkeannosta. Satunnaistettuja potilaita oli 63, josta 43 sai pramipeksolia ja 20 sai lumelääkettä. Ensisijaisena päätetapahtumana oli muutos lähtötasosta tic-oireiden kokonaispistemäärässä (TTS) Yale Global Tic Severity-asteikolla (YGTSS). Ensisijaisessa

päätetapahtumassa ei havaittu eroa pramipeksolin ja lumelääkkeen välillä. Myöskään toissijaisissa päätetapahtumissa kuten YGTSS kokonaispistemäärässä, Patient Global Impression of Improvement-asteikolla (PGI-I), Clinical Global Impression of Improvement -asteikolla (CGI-I) tai Clinical Global Impressions of Severity of Illness-asteikolla (CGI-S) ei ollut eroja pramipeksolin ja lumelääkkeen välillä. Haittavaikutuksia, joita esiintyi vähintään 5 % potilaista pramipeksoliryhmässä ja useammin pramipeksolia saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla olivat: päänsärky (27,9 %, lumelääke 25,0 %), uneliaisuus (7,0 %, lumelääke 5,0 %), pahoinvointi (18,6 %, lumelääke 10,0 %), oksentelu (11,6 %, lumelääke 0,0 %), ylävatsakipu (7,0 %, lumelääke 5,0 %), ortostaattinen hypotensio (9,3 %, lumelääke 5,0 %), lihaskipu (9,3 %, lumelääke 5,0 %), unihäiriö (7,0 %, lumelääke 0,0 %), hengenahdistus (7,0 %, lumelääke 0,0 %) ja ylähengitystieinfektio (7,0 %, lumelääke 5,0 %). Muita huomattavia haittavaikutuksia, jotka johtivat pramipeksolia saavilla potilailla tutkimuslääkkeen lopettamiseen, olivat sekavuustila, puhehäiriö ja tilan pakeneminen (ks. kohta 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiikka

Pramipeksoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti oraalisen annon jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on yli 90 % ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 1 - 3 tunnissa. Ruoka ei hidasta pramipeksolin kokonaisimeytymistä, mutta imeytymisnopeus pienenee. Pramipeksolin kinetiikka on lineaarinen ja plasmapitoisuudet eri potilaiden välillä vaihtelevat vain vähän. Pramipeksolin sitoutuminen proteiineihin ihmisellä on erittäin vähäistä (< 20 %), ja jakautumistilavuus on suuri (400 l). Rotalla on havaittu aivokudoksessa suuria pramipeksolipitoisuuksia; pitoisuudet olivat noin 8 -kertaisia plasmapitoisuuksiin verrattuna.

Pramipeksoli metaboloituu ihmisellä vain vähän.

Pramipeksoli eliminoituu pääasiassa erittymällä muuttumattomana munuaisten kautta; noin 90 % 14C-merkitystä annoksesta erittyy munuaisten kautta ja vain alle 2 % annoksesta erittyy ulosteisiin. Pramipeksolin kokonaispuhdistuma on noin 500 ml/min ja munuaispuhdistuma noin 400 ml/min. Eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) vaihtelee nuorten potilaiden 8 tunnista iäkkäiden potilaiden 12 tuntiin.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toksisuustutkimuksissa osoitettiin, että pramipeksolin toistettu annos aiheutti funktionaalisia vaikutuksia, jotka pääasiallisesti kohdistuivat keskushermostoon ja naaraiden lisääntymistoimintoihin. Todennäköisesti nämä aiheutuivat pramipeksolin laajentuneesta farmakodynaamisesta vaikutuksesta.

Diastolisen ja systolisen verenpaineen sekä sydämen sykkeen aleneminen havaittiin minisialla. Apinoilla huomattiin hypotensiivistä vaikutusta.

Pramipeksolin mahdollisia vaikutuksia lisääntymistoimintoihin on tutkittu rotilla ja kaneilla. Pramipeksoli ei ollut teratogeeninen rotilla ja kaneilla, mutta rotalla todettiin sikiötoksisuutta emolle toksisilla annoksilla. Eläinlajien valinnasta ja tutkittujen parametrien rajoitetusta määrästä johtuen pramipeksolin haittavaikutuksia raskauteen tai urosten hedelmällisyyteen ei ole täysin selvitetty.

Rotilla on havaittu sukupuolielinten kehityksen viiveitä (kuten esinahan irtoamista ja emättimen avautumista). Tämän merkitystä ihmisille ei tunneta.

Pramipeksoli ei ollut mutageeninen. Karsinogeenisuustutkimuksessa urosrotilla kehittyi Leydigin soluhyperplasia ja adenomia, jotka voidaan olettaa johtuvan pramipeksolin prolaktiinia estävästä vaikutuksesta. Tällä löydöksellä ei ole kliinistä merkitystä ihmiselle. Sama tutkimus osoitti myös, että annoksella 2 mg/kg (suolana) ja suuremmilla annoksilla pramipeksolin vaikutukseen liittyi retinan rappeutuminen albinorotilla. Tätä vaikutusta ei havaittu pigmentoiduilla rotilla eikä myöskään kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa albinohiirillä tai millään muulla tutkitulla lajilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mannitoli  
maissitärkkelys  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
povidoni K 25  
magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaukset.  
Yksi läpipainopakkaus sisältää 10 tablettia.  
Kotelot sisältävät 3 tai 10 läpipainoliuskaa (30 tai 100 tablettia)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/97/050/001-002

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 14.10.1997  
Myyntiluvan viimeisin uudistamispäivämäärä: 14.10.2007

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.ema.europa.eu/>