

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

SIFROL 2,1 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 3 mg pramipeksolidihydrokloridimonohydraattia vastaten 2,1 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

Depottabletti

Tabletti on valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea ja koodimerkitty (toisella puolella koodi P4 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).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

SIFROL-depottabletti on kerran vuorokaudessa suun kautta otettava pramipeksolivalmiste.

Aloitushoito:

Aloitusannos pramipeksolia on 0,26 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-depottablettien annoksen suurentaminen		
Viikko	Vuorokausiannos (mg emästä)	Vuorokausiannos (mg suolaa)
1	0,26	0,375
2	0,52	0,75
3	1,05	1,5

Jos annoksen suurentaminen edelleen on tarpeen, pramipeksolin vuorokausiannosta voidaan nostaa 0,52 mg (vastaa suolaa 0,75 mg) viikottain aina 3,15 mg:n (vastaa suolaa 4,5 mg) maksimivuorokausiannokseen saakka. On kuitenkin huomattava, että uneliaisuuden esiintymistiheys lisääntyy käytettäessä 1,05 mg/päivä (vastaa suolaa 1,5 mg) suurempia annoksia (ks. kohta 4.8).

SIFROL-tabletteja käyttävät potilaat voivat siirtyä käyttämään SIFROL depottabletteja yhdessä yössä samalla vuorokausiannoksella. SIFROL-depottabletteihin siirtymisen jälkeen annosta voidaan säätää riippuen potilaan terapeuttisesta vasteesta (ks. kohta 5.1).

Ylläpitohoito:

Pramipeksolin vuorokausiannos on yksilöllinen ja se vaihtelee välillä 0,26 - 3,15 mg (vastaa suolaa 0,375 - 4,5 mg). Keskeisissä tutkimuksissa havaittiin annoksen suurentamisvaiheessa, että lääke alkoi tehotta 1,05mg: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 1,05 mg:n (vastaa suolaa 1,5 mg) annoksilla. Pitkälle edenneen Parkinsonin taudin hoidossa yli 1,05 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 ylläpitohoidon aikana yksilöllisistä vasteista riippuen (ks. kohta 4.5).

Unohdettu annos

Jos olet unohtanut ottaa yhden annoksen, SIFROL depottabletit pitää ottaa 12 tunnin sisällä annoksen tavanmukaisen ottoajankohdan jälkeen. Jos aikaa kuluu enemmän kuin 12 tuntia, jätä unohdettu annos väliin ja ota seuraava annos seuraavana päivänä annoksen tavanmukaisena ottoajankohtana.

Hoidon keskeyttäminen

Äkillinen dopaminergisen hoidon keskeyttäminen voi johtaa pahanlaatuisen neuroleptisen oireyhtymän muodostumiseen. Pramipeksolin annosta tulee vähentää asteittain 0,52 mg:lla vapaata emästä (vastaa 0,75 mg suolaa) päivässä kunnes päivittäinen annos on vähentynyt 0,52 mg:aan (vastaa 0,75 mg suolaa). Sen jälkeen annosta tulee vähentää 0,26 mg:lla vapaata emästä (vastaa 0,375 mg suolaa) päivässä (ks. 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 30 - 50 ml/min, hoito SIFROL-depottableteilla tulee aloittaa 0,26 mg:n annoksella joka toinen päivä. Varovaisuutta on noudatettava ja terapeuttista vastetta ja siedettävyyttä on arvioitava tarkasti ennen siirtymistä päivittäiseen annokseen yhden viikon kuluttua. Jos annoksen suurentaminen edelleen on tarpeen, annosta tulee nostaa 0,26 mg:lla pramipeksolia viikoittain enimmäisannokseen 1,57 mg pramipeksolia (vastaa 2,25 mg suolaa) vuorokaudessa.

Jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on alle 30 ml/min, SIFROL-depottablettien käyttö ei ole suositeltavaa, sillä tästä potilasryhmästä ei ole tietoja. SIFROL tablettien käyttöä tulisi harkita.

Jos munuaistoiminta heikkenee ylläpitohoidon aikana, on noudatettava yllä mainittuja suosituksia.

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.

Pediatriiset potilaat:

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

Antotapa

Tabletit tulee niellä kokonaisina veden kera. Tabletteja ei saa pureskella, jakaa tai murskata. Ne voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai muulloin ja ne tulee ottaa suunnilleen samaan aikaan joka päivä.

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 varoituksia, 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).

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 selegiliinin 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, muistinmenetykset, 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 1778 Parkinsonin tautia sairastavaa pramipeksolipotilasta ja 1297 lumelääkepotilasta) haittavaikutuksia raportoitiin yleisesti kummassakin ryhmässä. Pramipeksolipotilaista 67 % ja lumelääkepotilaista 54 % ilmoitti ainakin yhden haittavaikutuksen.

Alla olevassa taulukossa esitetyt haittavaikutukset ovat sellaisia, joita esiintyi vähintään 0,1 %:lla pramipeksolipotilasta ja joita esiintyi merkittävästi 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 ($< 1/10\,000$).

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.

Elinjärjestelmä	Haettavaikutus
Infektiot	
Melko harvinainen	keuhkokuume
Psykkiset oireet	
Yleinen	epänormaalit unet, heikentyneeseen impulssikontrolliin ja pakko- oireiluun liittyvät käyttäytymisoireet; sekavuustila, aistiharhat, unettomuus
Melko harvinainen	ahmiminen ¹ , pakonomainen ostaminen, harhaluulo, ylensyöminen ¹ , 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 hämärtyminen ja huonontunut näöntarkkuus
Sydän	
Melko harvinainen	sydämen vajaatoiminta ¹
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

¹Tämä 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 Parkinsonin tauti -potilasta, joita hoidettiin pramipeksolilla.

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. Katso 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. sairaalloinen pelihimo, pakonomainen ostaminen, ahmiminen ja pakonomainen seksuaalikäyttäytyminen (hyperseksuaalisuus). Mahdollisia yksittäisiä riskitekijöitä heikentyneeseen impulssikontrolliin olivat dopaminerginen hoito ja dopaminergisen hoidon suuremmat annokset, nuorempi ikä (≤ 65 vuotta), naimattomuus ja potilaan itse raportoima sairaalloisen 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 kohonneeseen 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 antidoottia. 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 D₃-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.

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 pramipeksoliamästä (vastaa 4,5 mg suolaa) vuorokaudessa, ilmeni verenpaineen ja sydämen sykkeen nousua. Tällaisia vaikutuksia ei havaittu potilastutkimuksissa.

Pramipeksoli 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 pramipeksolihoitoon teho kontrolloiduissa 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.

SIFROL-depottablettien tehoa ja turvallisuutta Parkinsonin taudin hoidossa arvioitiin monikansallisessa lääkekehitysohjelmassa, joka koostui kolmesta satunnaistetusta kontrolloidusta tutkimuksesta. Kaksi tutkimusta tehtiin varhaisvaiheen Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla ja yksi tutkimus pitkälle edennyttä Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla.

SIFROL-depottablettien paremmuus lumelääkkeeseen nähden osoitettiin 18 viikon hoidon jälkeen sekä ensisijaisen tehon päätetapahtuman (UPDRS-asteikon osioiden II ja III pisteet) että keskeisen toissijaisen tehon päätetapahtuman (CGI-I- ja PGI-I-muutokset) suhteen kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 539 varhaisvaiheen Parkinsonin tautia sairastavaa potilasta. Tehon osoitettiin säilyvän, kun potilaita hoidettiin 33 viikon ajan. SIFROL-depottabletit olivat vähintään välittömästi vapautuvien pramipeksolitablettien veroisia, kun arvointiperusteena käytettiin UPDRS-asteikon osioiden II ja III pistemääriä 33 viikon kohdalla.

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui yhteensä 517 pitkälle edennyttä Parkinsonin tautia sairastavaa ja samanaikaista levodopahoitoa käyttävää potilasta, todettiin SIFROL-depottablettien paremmuus lumelääkkeeseen nähden 18 hoitoviikon jälkeen sekä ensisijaisen tehon päätetapahtuman (UPDRS-asteikon osioiden II ja III pistemäärä) että keskeisen toissijaisen tehon päätetapahtuman (off-vaiheiden kesto) suhteen.

Yhdessä yössä tapahtuvan vaihdon tehoa ja turvallisuutta siirryttäessä SIFROL-tableteista SIFROL-depottabletteihin samalla vuorokausiannoksella arvioitiin varhaisvaiheen Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa. Kun 103 potilasta siirtyi käyttämään SIFROL-depottabletteja, hoidon teho säilyi 87 potilaalla. Näistä 87 potilaasta 82,8 % ei muuttanut lääkeannostaan, 13,8 % suurensi sitä ja 3,4 % pienensi sitä.

16 potilasta ei täyttänyt UPDRS-asteikon osioiden II ja III pistemäärällä mitattuja tehon säilymisen kriteerejä. Heistä puolella muutos lähtötilanteeseen nähden ei ollut kliinisesti merkitsevä.

Vain yksi SIFROL-depottabletteihin siirtynyt potilas joutui lopettamaan hoidon lääkkeen aiheuttamien haittavaikutusten vuoksi.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Pramipeksoli imeytyy nopeasti ja täydellisesti oraalisen annon jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on yli 90 %.

Vaiheen I tutkimuksessa, jossa välittömästi vapautuvia ja depotmuotoisia pramipeksolitabletteja otettiin tyhjän mahaan, plasman minimi- ja huippupitoisuudet (C_{\min} , C_{\max}) ja altistus (AUC) olivat samankaltaiset, kun tutkimushenkilöt ottivat joko SIFROL-depottabletteja kerran vuorokaudessa tai SIFROL-tabletteja samalla annoksella kolmesti vuorokaudessa.

SIFROL-depottablettien annostelu kerran vuorokaudessa vähentää plasman pramipeksolipitoisuuksien vaihtelua 24 tunnin aikana verrattuna tilanteeseen, jossa välittömästi vapautuvia pramipeksolitabletteja otetaan kolmesti vuorokaudessa.

Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 6 tunnin kuluttua kerran vuorokaudessa otettavien SIFROL-depottablettien annostelun jälkeen. Vakaan tilan pitoisuus saavutetaan viimeistään 5 päivän jatkuvan annostelun jälkeen.

Ruoka ei yleisesti vaikuta pramipeksolin hyötyosuuteen. Terveillä vapaaehtoisilla runsasrasvainen ateria suurensi kerta-annoksen jälkeistä huippupitoisuutta (C_{\max}) noin 24 %, ja toistuvien annosten jälkeistä huippupitoisuutta noin 20 %. Huippupitoisuuden saavuttamiseen kulunut aika piteni noin 2 tuntia. Ruoalla ei ollut vaikutusta kokonaisaltistukseen (AUC). Huippupitoisuuden nousun ei katsota

olevan kliinisesti merkityksellistä. SIFROL-depottablettien turvallisuutta ja tehoa selvittäneissä vaiheen III tutkimuksissa potilaita kehoitettiin ottamaan tutkimuslääke ateriosta riippumatta.

Henkilön paino ei vaikuta AUC-arvoon, mutta sen todettiin vaikuttavan jakautumistilavuuteen ja siten myös huippupitoisuuksiin (C_{max}). Painon lasku 30 kg suurentaa C_{max} -arvoja 45 %. Parkinsonin tautia koskeneissa kliinisissä vaiheen III tutkimuksissa potilaan painon ei kuitenkaan havaittu vaikuttaneen SIFROL-depottablettien terapeuttiseen vaikutukseen eikä niiden siedettävyyteen.

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 % ^{14}C -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

Hypromelloosi 2208
Maissitärkkelys
Karbomeeri 941
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

OPA/Al/PVC-Al-läpipainopakkaukset.
Yksi läpipainopakkaus sisältää 10 depottablettia.
Kotelot sisältävät 1, 3 tai 10 läpipainoliuskaa (10, 30 tai 100 depottablettia).

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/1/97/050/022-024

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/>