

Mirapexin

M R F_f**Boehringer Ingelheim**

Tablett 0,7 mg

(Vit, flat och rund tablett, med skåra på båda sidor. P9 på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.)

Medel vid parkinsonism, dopaminagonister

Aktiv substans:

Pramipexol

ATC-kod:

N04BC05

Läkemedel från Boehringer Ingelheim omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Mirapexin tablett 0,18 mg och 0,7 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 02/2020.

Indikationer

MIRAPEXIN är avsett för vuxna som symtomatisk behandling av idiopatisk Parkinsons sjukdom, enbart (utan levodopa) eller i

kombination med levodopa, dvs. under hela sjukdomsförloppet fram till sena stadier när effekten av levodopa avtar eller blir ojämn och fluktuationer i den terapeutiska effekten uppträder (dosglapp eller "on off"-fenomen).

MIRAPEXIN är avsett för vuxna som symtomatisk behandling av måttligt till svårt idiopatiskt restless legs syndrom i doser upp till 0,54 mg bas (0,75 mg salt) (se avsnitt Dosering).

Kontraindikationer

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

Dosering

Dosering

Parkinsons sjukdom

Dygnsdosen administreras som lika stora doser 3 gånger per dag.

Initial behandling

Dosen ökas gradvis från en initialdos på 0,264 mg bas (0,375 mg salt) per dag, och ökas sedan var femte till var sjunde dag.

Förutsatt att patienten inte får intolerabla biverkningar, bör dosen titreras för att uppnå maximal terapeutisk effekt.

Schema för dosökning med MIRAPEXIN

Vecka	Dos (mg bas)	Total dygnsdos (mg bas)	Dos (mg salt)	Total dygnsdos (mg salt)
1	3 x 0,088	0,264	3 x 0,125	0,375
2	3 x 0,18	0,54	3 x 0,25	0,75
3	3 x 0,35	1,1	3 x 0,5	1,50

Om ytterligare dosökning är nödvändig ska dygnsdosen ökas med 0,54 mg bas (0,75 mg salt) en gång i veckan upp till den maximala dosen 3,3 mg bas (4,5 mg salt) per dag. Det bör dock noteras att incidensen av somnolens ökar vid doser högre än 1,5 mg per dag (salt) (se avsnitt Biverkningar).

Underhållsbehandling

Den individuella dosen pramipexol bör vara mellan 0,264 mg bas (0,375 mg salt) och maximalt 3,3 mg bas (4,5 mg salt) per dag. Under dosökningsfasen i pivotala studier, observerades effekt med den initiala dosen på 1,1 mg bas (1,5 mg salt) dagligen. Ytterligare dosjusteringar skall baseras på klinisk effekt och förekomst av biverkningar. I kliniska studier behandlades ungefär 5% av patienterna med doser lägre än 1,1 mg bas (1,5 mg salt). Vid sena stadier av Parkinsons sjukdom kan doser av pramipexol som är högre än 1,1 mg bas (1,5 mg salt) per dag vara av värde när en reduktion av levodopadosen eftersträvas. Dosen av levodopa bör reduceras vid behandling med MIRAPEXIN, både under dosökningsfasen och vid underhållsbehandling, baserat på den enskilda patientens reaktion (se avsnitt Interaktioner).

Utsättning av behandling

Abrupt utsättning av dopaminerg behandling kan leda till utveckling av neuroleptiskt malignt syndrom eller utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist. Pramipexoldosen reduceras stegvis med 0,54 mg bas (0,75 mg salt) per dag tills dagsdosen sänkts till 0,54 mg bas (0,75 mg salt). Därefter ska dosen reduceras med 0,264 mg bas (0,375 mg salt) per dag (se avsnitt Varningar och Försiktighet). Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist kan

fortfarande uppstå under nedtrappning och en tillfällig ökning av dosen kan bli nödvändig innan nedtrappningen återupptas (se avsnitt Varningar och Försiktighet).

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen av pramipexol är beroende av njurfunktionen.

Följande dosschema föreslås för initial behandling:

- Vid behandling av patienter med kreatinnclearance över 50 ml/min, behöver varken dygnsdosen eller doseringsfrekvensen minskas.
- Vid behandling av patienter med kreatinnclearance mellan 20 och 50 ml/min bör MIRAPEXIN ges i två dagliga doser, initialt 0,088 mg bas (0,125 mg salt) 2 gånger dagligen (0,176 mg bas/ 0,25 mg salt per dag). En maximal dygnsdos på 1,57 mg pramipexolbas (2,25 mg salt) bör inte överskridas.

Till patienter med kreatinnclearance under 20 ml/min, bör MIRAPEXIN endast ges en gång per dag, med 0,088 mg bas (0,125 mg salt) per dag som initialdos. En maximal dygnsdos på 1,1 mg pramipexolbas (1,5 mg salt) bör inte överskridas. Om njurfunktionen försämras vid underhållsbehandling, bör den dagliga dosen MIRAPEXIN reduceras med samma procenttal som försämringen i kreatinnclearance, dvs. om kreatinnclearance försämras med 30% ska dygnsdosen MIRAPEXIN minskas med 30%. Dygnsdosen kan ges i två doser till patienter med kreatinnclearance mellan 20 och 50 ml/min, och som en dos per dag till patienter med kreatinnclearance under 20 ml/min.

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion behöver dosen troligen inte minskas, eftersom 90% av den absorberade aktiva substansen

utsöndras via njurarna. Inverkan av nedsatt leverfunktion på kinetiken av MIRAPEXIN har dock inte undersökts.

Pediatrik population

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

Restless legs syndrom

Den rekommenderade startdosen av MIRAPEXIN är 0,088 mg bas (motsvarar 0,125 mg salt) en gång dagligen 2-3 timmar före sänggående. För patienter med behov av ytterligare symtomatisk lindring, kan dosen ökas var 4:e till 7:e dag, till maximalt 0,54 mg bas (0,75 mg salt) per dag (visas i tabellen nedan).

Dosschema, MIRAPEXIN

Titreringssteg	En gång per dag Kvällsdosering (mg bas)	En gång per dag Kvällsdosering (mg salt)
1	0,088	0,125
2*	0,18	0,25
3*	0,35	0,50
4*	0,54	0,75
* vid behov		

Patientens effekt av behandlingen utvärderas efter 3 månaders behandling och behovet av fortsatt behandling bör övervägas. Om behandlingen avbryts under mer än några dagar skall den återinsättas genom dostitrering enligt doseringsschemat ovan.

Utsättning av behandling

Eftersom dygnsdosen vid behandling av restless legs inte överstiger 0,54 mg bas (0,75 mg salt) kan MIRAPEXIN sättas ut utan nedtrappning av dosen. I en 26-veckors placebokontrollerad studie observerades "rebound" av restless legs-symtom (försämring av symtom jämfört med baseline) hos 10% av patienterna (14 av 135) efter abrupt utsättning av behandlingen. Denna effekt var likartad för alla doser.

Nedsatt njurfunktion

Eliminationen av pramipexol är beroende av njurfunktionen. Hos patienter med kreatininclearance över 20 ml/min behöver dygnsdosen inte reduceras.

Användning av MIRAPEXIN till patienter som behandlas med hemodialys eller patienter med svår njurfunktionsnedsättning har inte undersökts.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inget behov av dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion, eftersom 90 % av den absorberade aktiva substansen utsöndras genom njurarna.

Pediatrik population

MIRAPEXIN rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år på grund av brist på data avseende säkerhet och effekt.

Tourettes syndrom

Pediatrik population

MIRAPEXIN rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år eftersom effekt och säkerhet inte har fastställts i denna

population. MIRAPEXIN ska inte användas till barn eller ungdomar med Tourettes syndrom på grund av negativ risk-nytta balans för denna sjukdom (se avsnitt Farmakodynamik).

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas med vatten, och kan tas med eller utan samtidig föda.

Varningar och försiktighet

Hos patienter med Parkinsons sjukdom som har nedsatt njurfunktion bör dosen reduceras enligt avsnitt Dosering.

Hallucinationer

Hallucinationer förekommer som biverkan vid behandling med dopaminagonister och levodopa. Patienterna bör informeras om att hallucinationer (främst visuella) kan förekomma.

Dyskinesi

Vid sena stadier av Parkinsons sjukdom kan dyskinesi förekomma under den initiala dosökningsfasen vid kombinationsbehandling med levodopa. Om dyskinesier uppträder bör dosen levodopa minskas.

Dystoni

Axial dystoni som innefattar antecollis, kamptokormi och pleurototonus (Pisa-syndrom) har ibland rapporterats för patienter med Parkinsons sjukdom efter behandlingsstart eller stegvis dosökning av pramipexol. Även om dystoni kan vara ett symtom på Parkinsons sjukdom har symtomen hos dessa patienter förbättrats

efter dossänkning eller utsättande av pramipexol. Om dystoni inträffar bör den dopaminerga behandlingsregimen ses över och justering av pramipexoldosen övervägas.

Episoder av plötsligt insomnande och somnolens

Pramipexol har associerats med somnolens och episoder av plötsligt insomnande, särskilt hos patienter med Parkinsons sjukdom. Plötsligt insomnande under vardagsaktiviteter, i vissa fall utan att patienten är medveten om det eller förvarnats, har rapporterats i mindre vanliga fall. Patienterna bör informeras om detta och rådas att vara försiktiga vid bilkörning eller användning av maskiner vid behandling med MIRAPEXIN. Patienter som har upplevt somnolens och/eller episoder av plötsligt insomnande ska avstå från bilkörning och användning av maskiner under behandling med MIRAPEXIN. Dessutom bör en minskning av dosen eller utsättande av behandlingen övervägas. På grund av möjliga additiva effekter bör patienter rådas till försiktighet vid användning av andra sederande läkemedel eller alkohol i kombination med pramipexol (se avsnitt Interaktioner, Trafik och Biverkingar).

Störd impuls kontroll

Patienter ska regelbundet följas upp avseende utvecklandet av störd impuls kontroll. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på att symtom på störd impuls kontroll inklusive patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminagonister, inklusive MIRAPEXIN. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om sådana symtom utvecklas.

Mani och delirium

Patienter ska regelbundet följas upp avseende tecken på mani och delirium. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på att mani och delirium kan förekomma hos patienter som behandlas med pramipexol. Dosreduktion/gradvis utsättning bör övervägas om sådana symtom utvecklas.

Patienter med psykotiska tillstånd

Patienter med psykotiska tillstånd bör endast behandlas med dopaminagonister om den terapeutiska nyttan överväger risken.

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol skall undvikas (se avsnitt Interaktioner).

Oftalmologisk monitorering

Oftalmologisk monitorering bör genomföras regelbundet, eller om synstörningar uppträder.

Svår kardiovaskulär sjukdom

Försiktighet ska iakttas vid svår kardiovaskulär sjukdom. På grund av risken för ortostatisk hypotension vid dopaminerg behandling, bör blodtrycket följas, särskilt i början av behandlingen.

Maligt neuroleptikasyndrom

Symtom som antyder maligt neuroleptikasyndrom har rapporterats vid abrupt utsättning av dopaminerg behandling (se avsnitt Dosering).

Utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist (dopamine agonist withdrawal syndrome, DAWS)

DAWS har rapporterats med dopaminagonister, däribland pramipexol (se avsnitt Biverkningar). För att avsluta behandling av patienter med Parkinsons sjukdom ska pramipexol sättas ut gradvis (se avsnitt Doering). Begränsade data tyder på att patienter med störd impuls kontroll och de som får hög dygnsdos och/eller höga kumulativa doser av dopaminagonister kan löpa högre risk att utveckla DAWS. Utsättningssymtom kan omfatta apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta och svarar inte på levodopa. Innan pramipexol trappas ned och sätts ut ska patienterna informeras om eventuella utsättningssymtom. Patienterna ska övervakas noga under nedtrappning och utsättning. Vid svåra och/eller ihållande utsättningssymtom kan tillfällig återinsättning av pramipexol vid den lägsta effektiva dosen övervägas.

Augmentation (förstärkning av symtomen)

Rapporter i litteraturen tyder på att behandling av restless legs med dopaminerga läkemedel kan leda till augmentation.

Augmentation innebär att symtomen börjar tidigare under kvällen (eller till och med under eftermiddagen), en ökning av symtomen och en spridning av symtomen även till andra extremiteter.

Augmentation har specifikt undersökts i en kontrollerad klinisk studie under 26 veckor.

Augmentation observerades hos 11,8% av patienterna i pramipexolgruppen (N = 152) och 9,4% av patienterna i placebogrupperna (N = 149). Kaplan-Meier-analys av tid till augmentation visade ingen signifikant skillnad mellan pramipexol och placebo-grupperna.

Interaktioner

Plasmaproteinbindning

Pramipexol binds till plasmaproteiner i liten utsträckning (< 20%) och graden av metabolism är låg hos människa. Interaktion med andra läkemedel som påverkar proteinbindningen eller elimineras via metabolism är därför inte trolig. Antikolinergika elimineras huvudsakligen genom metabolism, vilket gör att möjligheten till interaktioner är begränsad, interaktioner med antikolinergika har dock inte studerats. Det finns inga farmakokinetiska interaktioner med selegilin och levodopa.

Substanser som hämmar aktiv renal elimination

Cimetidin reducerade renalt clearance av pramipexol med ca 34%, troligen genom hämning av njurtubulis aktiva sekretion av katjoner. Läkemedel som hämmar denna eliminationsväg eller elimineras via denna väg, såsom cimetidin, amantadin, mexiletin, zidovudin, cisplatin, kinin och prokainamid, kan interagera med pramipexol med minskad clearance för pramipexol som resultat. Minskning av pramipexoldosen bör övervägas vid samtidig användning av dessa läkemedel och MIRAPEXIN.

Kombination med levodopa

När MIRAPEXIN ges tillsammans med levodopa rekommenderas minskning av dosen levodopa. Dosen av övriga Parkinsonläkemedel ska hållas oförändrad när dosen MIRAPEXIN ökas.

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

Antipsykotiska läkemedel

Samtidig administrering av antipsykotiska läkemedel och pramipexol skall undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet), t ex. om antagonistisk effekt kan förväntas.

Graviditet

Kategori B:2.

Graviditet

Effekten på graviditet och amning har inte undersökts hos människa. Pramipexol hade inga teratogena effekter i studier på råtta och kanin, men hos råtta förekom embryotoxiska effekter vid doser som var toxiska för honorna (se avsnitt Prekliniska uppgifter). MIRAPEXIN ska användas under graviditet endast om det är absolut nödvändigt, dvs. om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Eftersom pramipexolbehandling hämmar sekretionen av prolaktin hos människa kan hämning av mjölksekretionen förväntas. Utsöndringen av pramipexol i bröstmjolk har inte studerats hos kvinnor. Hos råtta var koncentrationen av aktiv substans högre i bröstmjolk än i plasma.

I avsaknad av humandata ska MIRAPEXIN inte användas under amning. Om behandlingen anses nödvändig, ska amningen avbrytas.

Fertilitet

Inga studier avseende effekten på fertilitet hos människa har utförts. I djurstudier påverkade pramipexol östrogencykeln och

reducerade fertiliteten hos honor, vilket kan förväntas av dopaminagonister. Dock indikerade dessa studier inte någon direkt eller indirekt skadlig effekt på manlig fertilitet.

Amning

Grupp IVa.

Eftersom pramipexolbehandling hämmar sekretionen av prolaktin hos människa kan hämning av mjölksekretionen förväntas.

Utsöndringen av pramipexol i bröstmjölk har inte studerats hos kvinnor. Hos råttor var koncentrationen av aktiv substans högre i bröstmjölk än i plasma.

I avsaknad av humandata ska MIRAPEXIN inte användas under amning. Om behandlingen anses nödvändig, ska amningen avbrytas.

Fertilitet

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

Trafik

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

Hallucinationer och somnolens kan förekomma.

Patienter som behandlas med MIRAPEXIN och råkar ut för somnolens och/eller plötsligt insomnande ska instrueras att avstå från bilkörning eller aktiviteter vid vilka sänkt medvetandegrad kan

utsätta dem själva eller andra för risk för allvarlig skada eller död, (t ex användning av maskiner) till dess sådana upprepade episoder och somnolens har upphört (se även avsnitt Varningar och försiktighet, Interaktioner och Biverkningar).

Biverkningar

Baserat på en analys av poolade placebo-kontrollerade studier, som omfattade totalt 1 923 patienter behandlade med pramipexol och 1 354 patienter med placebo, rapporterades biverkningar ofta i båda grupperna. 63 % av patienterna i pramipexol-gruppen och 52 % i placebo-gruppen rapporterade minst en biverkan.

De flesta biverkningar uppträder vanligtvis kort efter att behandlingen påbörjats och tenderar att upphöra vid fortsatt behandling.

Inom varje organsystem listas biverkningarna efter frekvensrubriker (antal patienter som förväntas få biverkningen), följande kategorier används: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Parkinsons sjukdom, de vanligaste biverkningarna

De biverkningar som oftast ($\geq 5\ %$) rapporterades vid Parkinsons sjukdom, och i högre frekvens vid behandling med pramipexol än med placebo var illamående, dyskinesi, hypotension, yrsel, somnolens, sömnlöshet, förstoppning, hallucinationer, huvudvärk och trötthet. Incidensen av somnolens ökade vid doser högre än 1,5 mg pramipexolsalt per dag (se avsnitt Dosering). En biverkning som var mer frekvent vid kombination med levodopa var dyskinesi.

Hypotension kan förekomma i början av behandlingen, särskilt om pramipexol titreras alltför fort.

Tabell 1: Parkinsons sjukdom

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/1000$, $< 1/10000$)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			pneumoni		
Endokrina systemet			inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹		
Psykiska störningar		insomni hallucinationer onormala drömmar förvirring beteende mässiga symtom på störd impulskontroll och	tvångsmässigt köpbeteende patologiskt spelberoende rastlöshet	mani	

		tvångsmässigt beteende	hypersexualitet vanföreställningar störningar av libido paranoia delirium hetsätning ¹ hyperfagi ¹		
Centrala och perifera nervsystemet	somnolens yrsel dyskinesi	huvudvärk	plötsligt insomnande amnesi hyperkinesi synkope		
Ögon		synförsämring inklusive diplopi, dimsyn och nedsatt synskärpa			
Hjärtat			hjärtsvikt ¹		
Blodkärl		hypotension			
			dyspné		

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			hicka		
Magtarmkanalen	illamående	förstoppning kräkningar			
Hud och subkutan vävnad			överkänslighet pruritus hudutslag		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		trötthet perifert ödem			utsättningssyndrom efter behandling med dopaminagonist omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta
Undersökningar		viktminskning inklusive	viktökning		

		minskad aptit			
--	--	------------------	--	--	--

¹ En biverkan som observerats efter att produkten kommit ut på marknaden. Med 95 % säkerhet är frekvensen inte högre än mindre vanliga, men den kan vara lägre. En exakt frekvensuppskattning är inte möjlig eftersom biverkan inte förekom i den kliniska databasen i vilken 2 762 patienter med Parkinsons sjukdom som behandlades med pramipexol ingick.

Restless Legs Syndrom, de vanligaste biverkningarna

De vanligaste biverkningar ($\geq 5\%$) som rapporterades hos patienter med restless legs vid behandling med pramipexol var illamående, huvudvärk, yrsel och trötthet. Illamående och trötthet förekom oftare hos kvinnliga patienter som behandlades med MIRAPEXIN (20,8 % respektive 10,5 %) jämfört med manliga (6,7 % respektive 7,3 %).

Tabell 2: Restless legs syndrom

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Ingen känd frekvens
Infektioner och infestationer			pneumoni ¹	
Endokrina systemet			inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon ¹	

<p>Psykiska störningar</p>		<p>insomni onormala drömmar</p>	<p>rastlöshet förvirring hallucinationer störningar av libido vanföreställningar¹ hyperfagi¹ paranoia¹ mani¹ delirium¹ beteendemässiga symtom på störd impulskontroll och tvångsmässigt beteende¹ (t.ex. tvångsmässigt köpbeteende , patologiskt spelberoende, hypersexualitet, hetsätning)</p>	
----------------------------	--	---	---	--

Centrala och perifera nervsystemet		huvudvärk yrsel somnolens	plötsligt insomnande synkope dyskinesi amnesi ¹ hyperkinesi ¹	
Ögon			synförsämring inklusive diplopi, dimsyn och nedsatt synskärpa	
Hjärtat			hjärtsvikt ¹	
Blodkärl			hypotension	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			dyspné hicka	
Magtarmkanalen	illamående	förstoppning kräkningar		
Hud och subkutan vävnad			överkänslighet pruritus hudutslag	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		trötthet	perifert ödem	utsättnings-syndrom efter behandling med dopaminagonist

				omfattande apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta
Undersökningar			viktminskning inklusive minskad aptit viktökning	

¹ En biverkan som observerats efter att produkten kommit ut på marknaden. Med 95 % säkerhet är frekvensen inte högre än för mindre vanliga, men den kan vara lägre. En exakt frekvensuppskattning är inte möjlig eftersom biverkan inte förekom i den kliniska databasen i vilken 1 395 patienter med Restless legs syndrom som behandlades med pramipexol ingick.

Beskrivning av valda biverkningar

Somnolens

Pramipexol är vanligen associerat med somnolens och har även associerats med en mindre vanlig biverkan, överdriven somnolens under dagtid och episoder av plötsligt insomnande (se även avsnitt Varningar och försiktighet).

Störningar av libido

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

Störd impuls kontroll

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

I en retrospektiv tvärsnittsundersökning (cross sectional) och fall-kontroll-studie med 3 090 patienter med Parkinsons sjukdom, hade 13,6 % av alla patienter som fick dopaminerg eller icke-dopaminerg behandling symtom på en störd impuls kontroll under de senaste sex månaderna. Symtomen som observerats inkluderar spelberoende, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning, och tvångsmässigt sexuellt beteende (hypersexualitet). Tänkbara oberoende riskfaktorer för störningar i impuls kontrollen omfattade dopaminerg behandling och högre doser av dopaminerg behandling, ålder (≤ 65 år), ensamstående och enligt egen uppgift spelberoende i släkten.

Utsättningssymtom efter behandling med dopaminagonist

Icke-motoriska biverkningar kan förekomma vid nedtrappning eller utsättning av dopaminagonister inklusive pramipexol. Symtom omfattar apati, ångest, depression, trötthet, svettningar och smärta (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hjärtsvikt

I kliniska studier och från observationer efter produktens inträde på marknaden, har hjärtsvikt rapporterats hos patienter med pramipexol. I en farmakoepidemiologisk studie associerades pramipexol med en ökad risk för hjärtsvikt jämfört med

icke-användning av pramipexol (observerat risk ratio 1,86; 95 % konfidensintervall, 1,21-2,85).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns ingen klinisk erfarenhet av kraftig överdosering. De förväntade biverkningarna borde vara relaterade till den farmakodynamiska profilen av en dopaminagonist; illamående, kräkningar, hyperkinesi, hallucinationer, agitation och hypotension. Det finns ingen etablerad antidot vid överdosering av en dopamin-agonist. Om det finns tecken på CNS-stimulering bör ett neuroleptikum användas. Behandling av överdosering kan kräva allmänna stödåtgärder samt ventrikeltömning, intravenös vätsketillförsel, administrering av aktivt kol och EKG-övervakning.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Pramipexol är en dopamin-agonist och binds med hög selektivitet och hög specificitet till dopamin-D2-subfamiljens receptorer och har framförallt affinitet till D₃-receptorer; substansen är en fullständig agonist.

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

Verkningsmekanismen för pramipexol vid behandling av restless legs är okänd. Neurofarmakologiska data tyder på att det dopaminerga systemet primärt är involverat.

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet vid Parkinsons sjukdom

Hos patienter leder pramipexol till symtomförbättring vid idiopatisk Parkinsons sjukdom. Placebo-kontrollerade kliniska studier inkluderade ca 1 800 patienter i Hoehn och Yahr stadium I-V som behandlades med pramipexol. Ungefär 1 000 av dessa patienter hade framskriden sjukdom med motoriska störningar och behandlades även med levodopa.

I kontrollerade kliniska studier kvarstod den kliniska effekten av pramipexol under ca 6 månader vid tidig och sen Parkinsons sjukdom. I öppna fortsättningsstudier under mer än 3 år fann man inga tecken på avtagande effekt. I en kontrollerad dubbelblind klinisk studie som pågick i 2 år, ledde initial behandling med pramipexol till signifikant fördröjning av rörelsekomplikationer och

deras frekvens minskade jämfört med initial behandling med levodopa. Denna försening av rörelsekomplikationer med pramipexol ska vägas mot en större förbättring av rörelseförmågan med levodopa (mätt som genomsnittlig förändring av UPDRS-värdet). Den totala incidensen av hallucinationer och somnolens under upptitreringsfasen var generellt sett högre i pramipexolgruppen. Vid underhållsbehandling sågs dock inte någon signifikant skillnad. Dessa uppgifter bör beaktas vid påbörjande av pramipexolbehandling hos patienter med Parkinsons sjukdom.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för MIRAPEXIN för alla grupper av den pediatrika populationen för Parkinsons sjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Klinisk effekt och säkerhet vid restless legs

Effekten av pramipexol utvärderades i fyra placebo-kontrollerade kliniska studier med ca 1000 patienter med måttlig till mycket svår idiopatisk restless legs.

De primära effektparametrarna var genomsnittlig förändring från utgångsvärdet på Restless Legs Syndrome Rating Scale (IRLS) och Clinical Global Impression-Improvement (CGI-I). För båda dessa primära effektmått observerades en statistiskt signifikant skillnad för pramipexoldoserna 0,25 mg, 0,5 mg och 0,75 mg pramipexolsalt jämfört med placebo. Efter 12 veckors behandling förbättrades IRLS från utgångsvärdet 23,5 till 14,1 poäng för placebo och från 23,4 till 9,4 poäng med pramipexol (sammantaget för samtliga studerade doser). Den justerade genomsnittliga skillnaden var -4,3 poäng (95 % konfidensintervall -6,4; -2,1 poäng,

$p < 0,0001$). CGI-I-svaret (förbättring, mycket god förbättring) var 51,2 % resp. 72,0 % för placebo och pramipexol (20 % skillnad, 95 % konfidensintervall: 8,1 %; 31,8 %, $p < 0,0005$). Effekt observerades efter första veckans behandling med 0,088 mg bas (0,125 mg salt) per dag.

I placebo-kontrollerade polysomnografi-studier under 3 veckor, reducerade MIRAPEXIN signifikant antalet periodiska benrörelser under sömn.

Effekt under längre tid utvärderades i en placebokontrollerad klinisk prövning. Efter 26 veckors behandling noterades en justerad genomsnittlig sänkning av IRLS totalpoäng på 13,7 för pramipexolgruppen respektive 11,1 poäng för placebogruppen, med ett statistiskt signifikant ($p = 0,008$) medelvärde för skillnad mellan behandlingarna på -2,6 poäng. CGI-I responsandel (mycket bättre, väldigt mycket bättre) var 50,3% (80/159) för placebo och 68,5% (111/162) för pramipexol ($p = 0,001$), motsvarande ett NNT (number needed to treat) på 6 patienter (95% konfidensintervall: 3,5, 13,4).

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för MIRAPEXIN för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för Restless legs (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Klinisk effekt och säkerhet vid Tourettes syndrom

Effekten av pramipexol (0,0625 till 0,5 mg / dag) med barn i åldern 6-17 år med Tourettes syndrom har utvärderats i en 6-veckors, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad flexibel dosstudie.

Totalt 63 patienter randomiserades (43 till pramipexol, 20 till placebo). Det primära effektmåttet var förändringen från utgångsvärdet på Total Tic Score (TTS) för Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). Ingen skillnad sågs för pramipexol jämfört med placebo för primär endpoint eller för någon av de sekundära endpoints inklusive YGTSS sammanlagda poäng, Patient Global Impression of Improvement (PGI-I), Clinical Global Impression of Improvement (CGI-I), eller Clinical Global Impression of Severity of Illness (CGI-S). Biverkningar som inträffade hos minst 5% av patienterna i pramipexol-gruppen och som var vanligare hos pramipexol-behandlade patienter än hos patienter i placebogruppen var: huvudvärk (27,9%, placebo 25,0%), somnolens (7,0%, placebo 5,0%), illamående (18,6%, placebo 10,0%), kräkningar (11,6%, placebo 0,0%), buksmärtor (7,0%, placebo 5,0%), ortostatisk hypotension (9,3%, placebo 5,0%), myalgi (9,3%, placebo 5,0%), sömnstörningar (7,0%, placebo 0,0%), dyspné (7,0%, placebo 0,0%) och övre luftvägsinfektion (7,0%, placebo 5,0%). Andra viktiga biverkningar som ledde till utsättande av studieläkemedlet för patienter som fick pramipexol var förvirringstillstånd, talsvårigheter och försämrat sjukdomstillstånd (se avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Pramipexol absorberas snabbt och fullständigt efter oral tillförelse. Den absoluta biotillgängligheten är mer än 90% och den maximala plasmakoncentrationen uppträder efter 1-3 timmar. Absorptions hastigheten minskar vid samtidigt födointag, men den totala absorptionsgraden påverkas inte. Pramipexol uppvisar linjär kinetik och liten interindividuell variation i plasmakoncentrationen.

Distribution

Hos människa är proteinbindningen av pramipexol mycket låg (< 20%) och distributionsvolymen stor (400 l). Hos råtta fann man hög koncentration i hjärnvävnad (ungefär 8 gånger högre än i plasma).

Metabolism

Pramipexol metaboliseras endast i liten utsträckning hos människa.

Eliminering

Renal utsöndring av oförändrat pramipexol är den viktigaste utsöndringsvägen. Ungefär 90% av en ¹⁴C-märkt dos utsöndras genom njurarna, medan mindre än 2% återfinns i faeces. Totalt clearance av pramipexol är ca 500 ml/min, renalt clearance ca 400 ml/min. Eliminationshalveringstiden ($t_{1/2}$) varierar från 8 timmar hos yngre till 12 timmar hos äldre.

Prekliniska uppgifter

Toxicitetstudier med upprepad dosering visar att pramipexol har effekt huvudsakligen på CNS och kvinnliga reproduktionsorgan, troligen pga överdriven farmakodynamisk effekt av substansen.

Minskat diastoliskt och systoliskt blodtryck samt puls noterades hos minigris och en tendens till hypotensiv effekt förekom hos apa.

Den potentiella effekten av pramipexol på reproduktionen har undersökts hos råtta och kanin. Pramipexol hade inga teratogena effekter vid studier på råtta och kanin. Hos råtta förekom embryo toxiska effekter vid doser som var toxiska för honorna. På grund av urvalet av djurslag och de begränsade parametrar som studerats, har inverkan på graviditet och manlig fertilitet inte utretts fullständigt.

En försening i sexuell utveckling (dvs. preputial separation och vaginal öppning) observerades hos råttor. Relevansen för människa är okänd.

Pramipexol har ingen genotoxisk effekt. I karcinogenstudier har hanråttor utvecklat adenom och hyperplasi av Leydigceller, vilket förklaras av den prolaktinhämmande effekten av pramipexol. Detta fynd är inte kliniskt relevant för människa. I samma studie var pramipexol i doser på 2 mg/kg (salt) eller mer associerat med degeneration av retina hos albinoråttor. Detta förekom inte hos pigmenterade råttor, och inte heller i en karcinogenstudie under 2 år på albinomöss eller vid studier på andra djurslag.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

MIRAPEXIN 0,088 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,125 mg pramipexoldihydroklorid-monohydrat vilket motsvarar 0,088 mg pramipexol.

MIRAPEXIN 0,18 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,25 mg pramipexoldihydroklorid-monohydrat vilket motsvarar 0,18 mg pramipexol.

MIRAPEXIN 0,35 mg tabletter

Varje tablett innehåller 0,5 mg pramipexoldihydroklorid-monohydrat vilket motsvarar 0,35 mg pramipexol.

MIRAPEXIN 0,7 mg tabletter

Varje tablett innehåller 1,0 mg pramipexoldihydroklorid-monohydrat vilket motsvarar 0,7 mg pramipexol.

Observera:

Pramipexoldoser i publicerad litteratur hänför sig till saltet. Doseringen anges därför både som pramipexolbas och som pramipexolsalt (inom parentes).

Förteckning över hjälpämnen

Mannitol

Majsstärkelse

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Povidon K 25

Magnesiumstearat

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Pramipexol

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

Nedbrytning: Pramipexol är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Pramipexol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Predicted Environmental Concentration (PEC):

PEC is calculated according to the following formula:

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

Where:

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

R = 0 % removal rate

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC):

Ecotoxicological studies

Green alga (*Desmodesmus subspicatus*) (OECD 201) (Ref II):

EC50 72 h (yield) = 26 mg/L

NOEC 72 h (yield) = 1.9 mg/L

EC50 72 h (biomass) = 32 mg/L

NOEC 72 h (biomass) = 4.1 mg/L

EC50 72 h (growth rate) = 240 mg/L

NOEC 72 h (growth rate) = 1.9 mg/L

Water-flea (*Daphnia magna*) (OECD 202) (Ref III):

EC50 48 h (immobilization) = 70 mg/L

NOEC 48 h (immobilization) = 25 mg/L

Zebra fish (*Danio rerio*) (OECD 203) (Ref IV):

LC50 96 h (mortality) > 100 mg/L (= highest concentration tested)

NOEC 96 h (mortality) = 100 mg/L (= highest concentration tested)

In accordance with the European Technical Guidance Document, the EC50 based on algal growth rate is the more reliable endpoint than the EC50 based on algal biomass. Thus, for comparison with the other species the EC50 based on algal growth rate was considered. With respect to the acute effect studies with the different species, daphnia was the most sensitive species. An assessment factor of 1000 was used for calculation of the PNEC.

$$\text{PNEC} = 70 \text{ mg/L} / 1000 = 0.07 \text{ mg/L} = 70 \text{ }\mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0,0008 / 70 = 1.0 \cdot 10^{-5}$$

Conclusion: PEC / PNEC < 0.1 which justifies the phrase “Use of pramipexole has been considered to result in insignificant environmental risk”.

Degradation

Aerobic degradation (US-FDA, TAD 3.11) (Ref V)

3.5% mineralization in 28 days

80% primary degradation in 28 days (estimated 50% degradation in 17 days)

Aquatic photodegradation half-life (Ref VI)

pH 5 = 346 hours

pH 7 = 55,5 hours

pH 9 = 33,1 hours

Justification: Pramipexole is degraded photolytically over the range of pH likely to be encountered in the environment indicating that it is readily degraded. However although the aerobic degradation results indicate that significant biodegradation did occur, as 80% of the compound was degraded during the test period, significant mineralization did not occur and pramipexole did not pass the 10 day criteria. The phrase “Pramipexole is potentially persistent” is therefore used.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (OECD 107) (Ref VII):

pH 5 : log D = -2,9

pH 7 : log D = -1.0

pH 9 : log D = 0.7

Justification: Since log D < 4 at pH 7, “Pramipexole has low potential for bioaccumulation”.

Excretion / metabolism

Pramipexole is metabolised in man only to a small extent and renal excretion of unchanged pramipexole is the major route of elimination and accounts for about 80% of dose. Approximately 90% of a ¹⁴C-labelled dose is excreted through the kidneys while less than 2% is found in the faeces (Ref VIII).

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety

assessment. Chapter R.10: Characterization of dose [concentration]-response for environment.

http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requi

- II. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U05-0226, 2005
- III. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U05-0219, 2005
- IV. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U05-0220, 2005
- V. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U95-0203, 1995
- VI. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U96-0120, 1996
- VII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U06-0010, 2005
- VIII. Boehringer Ingelheim GmbH internal report U92-0018, 1991

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Förpackningsinformation

Tablett 0,18 mg Vit, flat och oval tablett, med skåra på båda sidor. P7 på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan

Tablett 0,7 mg Vit, flat och rund tablett, med skåra på båda sidor. P9 på ena sidan och Boehringer Ingelheims företagssymbol på andra sidan.

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Tablett 0,18 mg

Tablett 0,7 mg